

**Zum Verhalten der Venen
bei direkten und indirekten Einflüssen**

Norbert Nedopil

1975

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Zum Verhalten der Venen bei direkten
und indirekten Einflüssen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Nedopil
aus Meitingen / Bayern

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.med.W.Felix
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med.M.Kiese
Dekan:	Prof.Dr.med.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.Okt.1975



- 1.0 EINLEITUNG
 =====
- 2.0 METHODIK
 =====
- 2.1. Präparation
- 2.2. Meßanordnung
- 2.3. Meßgrößen
- 2.3.1 Perfusionsdruck
- 2.3.2 Volumen in der Überlaufkammer
- 2.3.3 Bestimmung des intravasalen Volumens
- 2.3.4 Postkapillärer Widerstand und mittlerer Kapillardruck
- 2.3.5 Venenwiderstand
- 2.4. Pharmaka
- 2.5 Statistische Analyse
- 2.6 Tabelle der wenig gebräuchlichen Fachausdrücke
 und der Abkürzungen
- 3.0 ERGEBNISSE
 =====
- 3.1 Verhalten der pharmakologisch unbeeinflussten Venen
- 3.1.1 Statische Druck-Volumen-Beziehung
- 3.1.1.1 Änderung des venösen Ausflußdruckes
- 3.1.1.2 Änderung der Stromstärke
- 3.1.2 Widerstand der Venen
- 3.1.2.1 Bei Änderung des venösen Ausflußdruckes
- 3.1.2.2 Bei Änderung der Stromstärke
- 3.1.3 Dynamische Druck-Volumen-Beziehung
- 3.1.4 Das zeitabhängige Verhalten der Venen bei Dehnung
 und Entdehnung
- 3.1.4.1 Bei Dehnung
- 3.1.4.2 Bei Entdehnung
- 3.1.5 Mittlerer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand
- 3.2 Der Einfluß der Katecholamine auf das Verhalten
 der Venen
- 3.2.1 Einfluß auf fortlaufend registrierte Meßgrößen
- 3.2.1.1 Perfusionsdruck
- 3.2.1.2 Druck in der Pfortenvene
- 3.2.1.3 Volumen in der Überlaufkammer

- 3.2.2. Die Wirkung auf Haut- und Muskelgefäße
- 3.2.3. Das intravasale Volumen in Abhängigkeit von der Dosis der Katecholamine
- 3.2.4. Einfluß auf die statische Druck-Volumen-Beziehung
 - 3.2.4.1 Erhöhung des venösen Ausflußdruckes
 - 3.2.4.2 Erhöhung der Stromstärke
- 3.2.5. Einfluß auf die dynamische Druck-Volumen-Beziehung
- 3.2.6. Einfluß auf das zeitabhängige Verhalten der Venen
- 3.2.7. Einfluß auf den Widerstand der Venen
 - 3.2.7.1 Hautvenen
 - 3.2.7.2 Mittlerer Kapillardruck
 - 3.2.7.3 Postkapillärer Widerstand
 - 3.2.7.4 Muskelvenen

4.0 BESPRECHUNG =====

- 4.1. Verhalten der pharmakologisch unbeeinflussten Venen
 - 4.1.1. Statische Druck-Volumen-Beziehung
 - 4.1.1.1 Erhöhung des venösen Ausflußdruckes
 - 4.1.1.2 Erhöhung der Stromstärke
 - 4.1.2. Dynamische Druck-Volumen-Beziehung
 - 4.1.3. Zeitliche Anpassung der Venen
 - 4.1.4. Beziehungen zwischen Widerstand und intravasalem Volumen der Venen
- 4.2. Einfluß der Katecholamine auf das Verhalten der Venen
 - 4.2.1. Indirekter Einfluß der Pharmaka
 - 4.2.2. Direkte Wirkung der Katecholamine
 - 4.2.2.1 Druck-Volumen-Beziehung
 - 4.2.2.2 Zeitabhängiges Verhalten der Venen
- 4.3. Konsequenzen der Ergebnisse für die therapeutische Anwendung venotonisierender Pharmaka

1.0 EINLEITUNG

Die Venen erfüllen für den Kreislauf des Organismus im wesentlichen drei Aufgaben:

- 1.) Die Rückleitung von Blut aus der Peripherie zum Herzen,
- 2.) die Speicherung von Blut und dessen Mobilisation bei vermehrtem peripheren Bedarf,
- 3.) die Einstellung des postkapillären Widerstandes und damit die Mitregulation des Kapillardruckes und des kapillären Flüssigkeitsaustausches.

Ihre Bedeutung für die Homöostase des Kreislaufes wurde erst relativ spät erkannt (siehe bei BRECHER 1969). Es ist deshalb auch verständlich, daß die Methoden zur Messung venöser Kreislaufparameter bei weitem noch nicht so entwickelt sind, wie jene für das arterielle Gefäßsystem. Die Venen gehören dem Niederdrucksystem an und haben eine verhältnismäßig geringe Wanddicke, sie reagieren deshalb wesentlich empfindlicher als Arterien auf Schwankungen der Durchblutung und auf äußere Druckänderungen, z.B. bei Muskelkontraktionen. Bei ihrer Untersuchung ist es deshalb schwierig, zwischen passiven Änderungen des Venenverhaltens und aktiven Reaktionen der Venen zu unterscheiden. Darauf haben BARTELSTONE (1960), GREEN, RAPELA u. CONRAD (1963), ÖBERG (1967) und ATTINGER (1969) hingewiesen.

Bei der Vielzahl von Pharmaka, die den Venentonus erhöhen sollen, ist es andererseits für die pharmakologische Untersuchung dieser Substanzen wichtig, Methoden zu entwickeln und anzuwenden, die zwischen passiven Änderungen und aktiven Einflüssen auf den Venentonus unterscheiden können. Bisher wurden Untersuchungen über den Venentonus vor allem plethysmographisch (CAPPS 1936, KIDD u. LYONS 1958, WOOD u. ECKSTEIN 1958, MELLANDER 1960, GAUER u. THRON 1962, ÖBERG 1967, THRON 1967, LANGE, ECHT, KIRSCH u. GAUER 1971, LANGE, ECHT, KIRSCH u. THRON 1971, ECHT, LANGE u. THRON 1972, DIANA u. SHADUR 1973) oder durch retrograde Füllung der Venen bei gestopptem arteriellen Zufluß (ALEXANDER 1954) durchgeführt.

ALEXANDER (1963) und THRON (1967) haben die Schwierigkeiten dieser Methoden beschrieben: Bei retrograder Füllung können die Venenklappen stören, bei plethysmographischen Messungen kann nicht zwischen intravasalem und Gesamtvolumen unterschieden werden. Hinzu kommt, daß das Venenvolumen, welches mit plethysmographischen Methoden gemessen werden soll, nicht nur vom hydrostatischen Druck am Ende dieses Gefäßgebietes, sondern auch von der Durchblutung und dem Strömungswiderstand in dem untersuchten Gebiet abhängt.

Erst HOLT (1941) hat darauf hingewiesen, daß Venen kollabieren können. Unter diesem Gesichtspunkt ergeben sich für niedrige intravasale Drucke in den Venen besondere Verhältnisse. Das Verhalten kollabierter Gefäße bei Änderungen von Druck oder Strömung wurde bisher nur am Modell (HOLT 1941 und 1969, CONRAD 1969), nicht aber in vivo untersucht.

Der Venentonus, der in Anlehnung an FELIX (1970) als das Verhältnis von transmuralen Druck zum Gefäßquerschnitt definiert werden soll, kann in vivo nicht direkt bestimmt werden, da der Querschnitt der Venen am lebenden Organismus nicht gemessen werden kann. Ersetzt man den Querschnitt aber durch das intravasale Volumen, dies ist wegen der anzunehmenden konstanten Länge der Venen ohne großen Fehler möglich, so gilt: Wird der venöse Druck konstant gehalten (isotone Versuchsbedingungen), so ist eine Änderung des Venentonus mit einer Änderung des intravasalen Volumens verbunden; wird das intravasale Volumen konstant gehalten (isovolumetrische Versuchsbedingungen), stellt sich eine Änderung des Venentonus als Änderung des intravasalen Druckes dar.

In jedem einzelnen Gefäßabschnitt ist das intravasale Volumen vom transmuralen Druck und der Wandspannung abhängig. Der transmurale Druck ist der Differenz zwischen

intravasalem Druck und interstitiellem hydrostatischen Druck gleich:

$$P_{\text{transm.}} = P_X - P_{\text{interst.}} ;$$

Der intravasale Druck setzt sich bei strömenden Flüssigkeiten aus zwei Komponenten zusammen:

- 1.) aus dem hydrostatischen Druck, der sich aus dem Gewicht der über dem jeweiligen Druckmeßpunkt stehenden Blutsäule ergibt (physiologisch: orthostatischer Druck).
(Entspricht in der vorliegenden Untersuchung dem venösen Ausflußdruck $= P_e$).
- 2.) aus dem durch Stromstärke und Gefäßwiderstand hinter der jeweiligen Druckmeßstelle resultierenden Druck (P_Ω)
d.h. $P_X = P_e + P_\Omega ;$

Der interstitielle hydrostatische Druck wird durch das umgebende Gewebe verursacht. Seine Größe ist von dem über dem jeweiligen Gefäß lastenden Gewicht ebenso abhängig wie vom kontraktiven Zustand der Muskulatur und der Quellung des Gewebes. Er ist ebenso wie der durch die Wandspannung des Gefäßes bedingte Druck dem intravasalen Druck entgegengerichtet. Die Wandspannung der Venen wird durch muskuläre und elastische Elemente der Venenwand aufrecht erhalten. Die Beziehung zwischen Wandspannung und Druck wird durch das La Place'sche Gesetz beschrieben:

$$P_T = \frac{T \cdot a}{r} ;$$

wobei P_T gleich dem durch die Wandspannung aufrecht erhaltenen Druck, T gleich der Wandspannung, a gleich der Wanddicke und r gleich dem Radius des Gefäßes ist.

Unter isovolumetrischen Bedingungen, d.h. wenn sich die Venenweite nicht ändert, müssen die Drucke für jeden einzelnen Gefäßabschnitt in folgendem Gleichgewicht stehen:

$$P_e + P_\Omega = P_{\text{interst.}} + P_T ;$$

Ändern sich die Größen auf der linken Seite der Gleichung, d.h. der intravasale Druck, müssen sich zur Einstellung eines erneuten isovolumetrischen Zustandes auch die Größen der rechten Seite ändern. Da der interstitielle hydrostatische Druck als konstant anzunehmen ist, kann das nur geschehen, indem sich die Wandspannung ändert. Mit dieser Änderung der Wandspannung wird aber jede einzelne Größe des Bruches der La Place'schen Gleichung geändert.

Venen reagieren auf Änderungen äußerer Gegebenheiten nicht sofort. Zur Einstellung eines neuen Gleichgewichtes ist eine gewisse Zeit nötig (GAUER u. THRON 1962). Nach einer Erhöhung des intravasalen Druckes stellt sich nicht sofort ein neuer isovolumetrischer Zustand ein, sondern es bedarf einer bestimmten Zeit dafür. Zudem sind die verschiedenen Drucke nicht unabhängig voneinander, wenn man längere Gefäßabschnitte oder das gesamte Venenbett betrachtet. Die Erhöhung der Wandspannung, z.B. durch Venentonisierung, erhöht gleichzeitig durch Gefäßkontraktion den Widerstand für das strömende Blut und führt somit zu einer Zunahme des intravasalen Druckes vor dem tonisierten Abschnitt. Unter strömungskonstanten Versuchsbedingungen führt deshalb eine Venentonisierung zu einer Erhöhung des Kapillardruckes und zu einer Filtration von Flüssigkeit von der Kapillare in das Gewebe.

Da der intravasale Druck nicht über den gesamten Verlauf des Venenbettes gemessen werden kann, erscheinen folgende Parameter, die relativ exakt bestimmt werden können, für die Messung von Venenreaktionen am sinnvollsten:

- 1.) Das Volumen der Venen bei verschiedenen orthostatischen Drucken und konstanter Stromstärke;
- 2.) Das Volumen der Venen bei verschiedenen Stromstärken und konstantem venösen Ausflußdruck;
- 3.) Das zeitabhängige Verhalten der Venen bei Füllung und Leerung;
- 4.) Die Bestimmung von Druckabfall und Widerstand entlang einer repräsentativen Strecke des Venensystems.

Mit diesen Parametern läßt sich auf das Verhalten der Venen unter normalen und pathologischen Bedingungen sowie unter dem Einfluß vasoaktiver Pharmaka schließen.

Venenreaktionen haben mehrere Folgen für die Homöostase des Kreislaufes: Eine Kontraktion mobilisiert Blut aus den peripheren Venen für den Gesamtkreislauf, erhöht den postkapillären Widerstand und vergrößert die Durchflußgeschwindigkeit des Blutes in den Venen; eine Dilatation speichert Blut in den Venen, erniedrigt den postkapillären Widerstand und verlangsamt die Durchflußgeschwindigkeit in den Venen.

Solche Venenreaktionen können einmal aktiv durch direkten Einfluß auf die Kontraktilität der glatten Venenmuskulatur hervorgerufen werden, zum anderen paßt sich die Wandspannung der Venen bei Änderung des intravasalen Druckes passiv dem neuen Druck an, ohne daß der muskuläre Tonus der Venenwand beeinflußt wird.

An der direkten kontrahierenden Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die glatte Muskulatur der Venenwand kann nach den vorliegenden Ergebnissen (siehe BLÖMER 1955, ALEXANDER 1967) in vitro kaum Zweifel bestehen. Auch bei in vivo Versuchen wurde für beide Pharmaka von den meisten Untersuchern eine venentonisierende Wirkung gefunden (siehe z.B. MELLANDER 1960, THRON 1968). In der vorliegenden Arbeit wurde unter strömungskonstanten Bedingungen oder bei kontrollierter Variation der Durchblutung mit einer Methode (siehe FELIX, REMIEN u. HÄLLFRITZSCH 1971), mit der sowohl das intravasale Volumen direkt bestimmt werden konnte, als auch wesentlich besser als mit den bisher genannten Methoden zwischen passiver Anpassung und aktiver Reaktion der Venen unterschieden werden konnte (NEDOPIL, FELIX u. REMIEN 1974), das Verhalten der Venen untersucht. Dabei sollte insbesondere die direkte Wirkung der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin auf den Venentonus geprüft und quantifiziert werden.

2.0 METHODIK

=====

Die Versuche wurden an hinteren Extremitäten von männlichen und weiblichen Katzen durchgeführt, deren Körpergewicht zwischen 1,8 kg und 4,4 kg lag. Es betrug im Mittel 2,2 kg. Sie wurden oral mit Hilfe einer Magensonde mit 30 bis 40 mg/kg KG Chloralose narkotisiert. Ungefähr eine Stunde nach Applikation des Narkosemittels war die Narkose ausreichend tief und hielt für die gesamte Zeit des Versuches, der ungefähr acht Stunden dauerte, an. Eine erneute Applikation des Narkosemittels war daher nicht nötig.

Zu Beginn des Versuches erhielten die Katzen 1000 bis 1500 USP Einheiten Heparin (Liquemin^R).

2.1 Präparation

Die Katzen wurden in Rückenlage auf den mit 36° C vortemperierten Versuchstisch gelegt. In Höhe des Schenkeldreiecks wurden die Vasa femoralia der zu untersuchenden Extremität freipräpariert. Sämtliche Seitenäste der Gefäße wurden unterbunden. In die A. femoralis sowie in die V. femoralis wurde je ein PVC Zwischenstück eingebunden. Im Anschluß daran wurde unter Schonung der Nn. ischiadicus und femoralis die Oberschenkelmuskulatur in mehreren Paketen unterbunden. Durch diese Unterbindung war der Lymphabfluß aus der Extremität ausgeschaltet. Um die Blutversorgung der untersuchten Extremität nur kurzzeitig zu unterbrechen, wurden die Gefäße der kontralateralen Seite in analoger Weise freipräpariert, und das Blut dieser Seite über PVC Schläuche der untersuchten Extremität zugeführt.

In einigen Versuchen wurde zusätzlich ein Seitenast der V. metatarsalis superficialis (Durchmesser bei einem Druck von 10 mm Hg 0,4 mm) und die V. saphena kurz vor ihrer Einmündung in die V. femoralis kanüliert.

In allen Versuchen wurde zusätzlich die Trachea freipräpariert und nach Tracheotomie eine Glaskanüle eingebunden.

2.2. Meßanordnung

Das aus dem proximalen Stumpf der Arterie femoralis entnommene Blut wurde über PVC Schläuche einer Rollenspume zugeleitet und von dort der Extremität zugeführt. Durch diese Rollenspume konnte das pro Minute in die Extremität gepumpte Blut konstant gehalten werden (Strömungskonstanz) oder unabhängig von der Förderleistung des Herzens variiert werden. Die gleiche Pumpe beförderte das venöse Blut aus der Extremität zurück in den Körperkreislauf des Tieres. Auf diese Weise wurde arterieller Zufluß und venöser Abfluß gleich gehalten. Auf der venösen Seite befand sich vor der Rollenspume eine Überlaufkammer, deren Höhe verstellbar war. Durch die Höhe dieser Überlaufkammer war der hydrostatische Druck am Venenende (= venöser Ausflußdruck) einstellbar.

Auf der arteriellen Seite waren in die Schlauchstrecke vor der Perfusionspumpe zwei Kanülen für die Applikation von

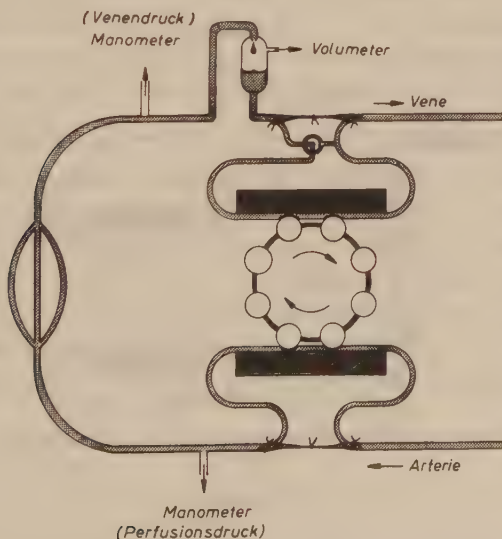


Abb. 1 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Pharmaka, hinter der Pumpe ein Ansatzstück zur Messung des arteriellen Perfusionsdruckes eingeschweißt. Auf der venösen Seite war vor der Überlaufkammer möglichst nah an der Einbindestelle ein Ansatzstutzen zur Messung des venösen Ausflußdruckes angebracht. Venös zu applizierende Pharmaka wurden in den venösen Teil der Schlauchstrecke hinter der Pumpe injiziert

Zu Beginn des Versuches wurde die Durchblutung der Extremität mit Hilfe der Rollenpumpe so eingestellt, daß der arterielle Perfusionsdruck und der Blutdruck im Körperkreislauf des Tieres gleich waren. Die Höhe der Überlaufkammer und damit der venöse Ausflußdruck war so gewählt, daß sich die Extremität in einem isogravimetrischen Zustand befand. Im Durchschnitt aller Versuche war dies der Fall, wenn das Bein mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 1,5 bis 2,0 ml/min. 100 g Gewebe durchströmt wurde und der venöse Ausflußdruck 8 bis 12 mm Hg betrug.

In jenen Versuchen, in denen die V. saphena gesondert präpariert worden war, wurde ihr Blut in einer eigenen Überlauf-

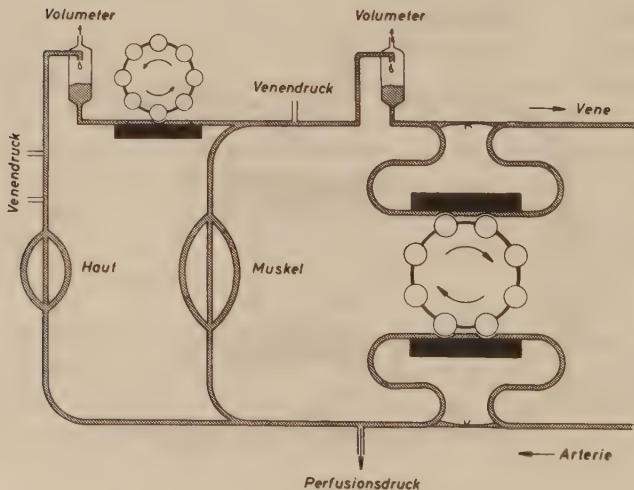


Abb. 2 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur getrennten Messung des venösen Ausflusses aus Haut- und Muskelgefäßen.

kammer aufgefangen und von dort über eine Rollpumpe in die Überlaufkammer für die Gesamtextremität weiterbefördert. In diesen Versuchen wurde auch der periphere venöse Druck in der V. metatarsalis superf. gemessen.

Der Blutdruck wurde endständig in der A. iliaca gemessen. Zur Bestimmung des Extremitätenvolumens wurde ein Metallzylinderrohr über die Extremität geschoben und durch eine Hautfalte, die um den Zylinderrand gebunden wurde, luftdicht abgeschlossen (FELIX, REMIEN u. HÄLLFRITZSCH 1971). Dieser Zylinder war mit zwei Schlauchverbindungen versehen: Über die eine war er mit einem Volumeter verbunden, so daß Änderungen des Extremitätenvolumens kontinuierlich registriert werden konnten; über die andere konnte nach Abklemmung der ersten Schlauchverbindung Preßluft in den Zylinder gepumpt und der Druck hier erhöht werden.

Auch die Überlaufkammer war durch eine Schlauchverbindung an ein Volumeter angeschlossen. Änderungen des Blutvolumens in der Überlaufkammer konnten dadurch kontinuierlich registriert werden. Die Volumeter arbeiteten mit Pistonrecordern und Photowiderständen, so daß die durch Ausblendung erzeugten Spannungsänderungen von Widerstandsmeßbrücken der Fa. Filbig Kg, München, aufgenommen und linear dargestellt wurden.

Die Messung der Drucke in den verschiedenen Gefäßabschnitten erfolgte mit Kristallmembranometern der Fa. Hansen & Co., Kopenhagen. Die Durchblutungsgeschwindigkeiten waren durch die Umdrehungszahl der Rollpumpe bestimmt. Die Atmung wurde über die in die Trachea eingebundenen Glaskanüle mit Hilfe von Doppelthermistoren zur temperaturkompensierten Strömungsmessung (FELIX 1962) fortlaufend aufgezeichnet.

2.3. Meßgrößen

2.3.1 Perfusionsdruck

Bei strömungskonstanten Bedingungen sind Änderungen des Perfusionsdruckes durch Änderungen des Widerstandes der Gefäßstrecken hinter der Druckmessung, im wesentlichen der arteriellen Widerstandsgefäße, verursacht. Somit bedeutet eine Erhöhung des Perfusionsdruckes eine Zunahme des arteriellen Widerstandes der Extremität, eine Erniedrigung ist gleichbedeutend mit einer Abnahme des arteriellen Widerstandes. Der arterielle Perfusionsdruck ist somit die Meßgröße, die als Parameter für den Gefäßwiderstand in der untersuchten Extremität gelten kann.

2.3.2 Volumen in der Überlaufkammer

Da arterielles und venöses Blut durch die Rollenspumpe mit der gleichen Stromstärke befördert wurden, bedeutet eine Änderung des Volumens in der Überlaufkammer eine Änderung

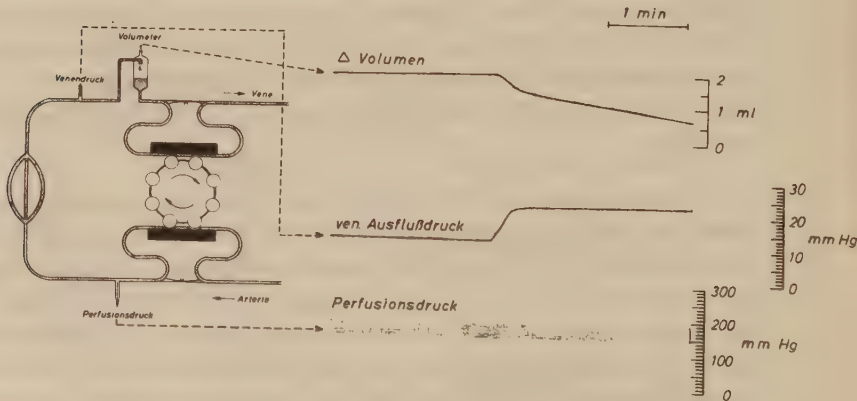


Abb. 3 Originalregistrierung: Abnahme des Volumens in der Überlaufkammer bei Erhöhung des venösen Ausflußdruckes. Der lineare Teil der Volumenabnahme ist auf transkapilläre Filtration zurückzuführen.

des Volumens der Extremität. Diese Änderung kann einmal bedingt sein durch eine Zu- oder Abnahme des intravasalen Volumens, zum anderen durch ein Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch. Änderungen des intravasalen Volumens dauern meist relativ kurze Zeit. Eine Kontraktion der Venenwand treibt vermehrt Blut in die Überlaufkammer und stellt sich dort als kurzfristiger Anstieg des Blutvolumens dar.

Analog behält eine Dilatation der Venen Blut in den Gefäßen zurück und wird als kurzfristige Abnahme des Blutvolumens in der Überlaufkammer registriert. Änderungen des transkapillären Flüssigkeitsaustausches dauern meist länger und stellen sich auch als langfristige Änderungen des Volumens in der Überlaufkammer dar. Ein kontinuierliches Absinken des Volumens in der Überlaufkammer wäre demnach auf eine vermehrte Filtration zurückzuführen, ein kontinuierlicher Anstieg auf eine vermehrte Rückresorption.

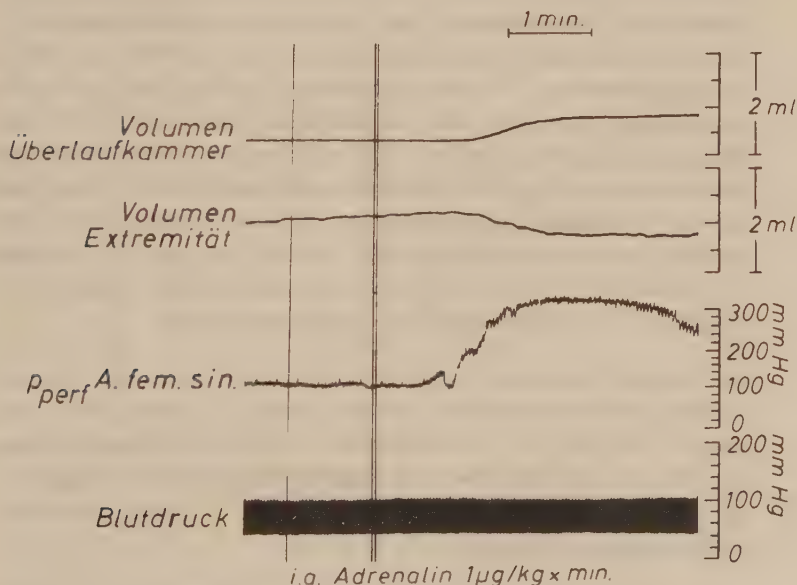


Abb. 4 Originalregistrierung: Abnahme des Extremitätenvolumens und gleichzeitige Zunahme des Volumens in der Überlaufkammer nach Adrenalininfusion.

Eine Änderung des Extremitätenvolumens kann auch durch den über die Extremität geschobenen Zylinder und das daran angeschlossene Volumeter gemessen werden. Die gegensinnigen Kurvenverläufe in Abb. 4 zeigen, daß beide Messungen die gleiche Reaktion erfassen und somit für eine Messung der Änderung des Extremitätenvolumens die Registrierung des Volumens in der Überlaufkammer ausreichend ist.

2.3.3 Bestimmung des intravasalen Volumens

Zur Bestimmung des intravasalen Volumens wurde bei Strömungsstillstand der transmurale Druck gesenkt. Dies konnte einmal dadurch erreicht werden, daß durch Einblasen von Preßluft in den Metallzylinder die Extremität komprimiert und der interstitielle Druck auf Werte oberhalb des systolischen Druckes erhöht wurde; zum anderen durch Senkung des intravasalen Druckes. Dazu wurde die Überlaufkammer unter das Tier gesenkt. Das Venenblut strömte dann in die Überlaufkammer und hier wurde die Zunahme des Volumens gemessen. Es nahm zunächst, bedingt durch die Mobilisation von Blut aus den Gefäßen, sehr rasch zu. Die darauf folgende langsame Zunahme ist zum Teil durch eine Rückresorption von Flüssigkeit aus dem Interstitium bedingt, da der transkapilläre Druck stark erniedrigt wurde. Der durch Rückresorption bedingte Anteil des aus der Extremität mobilisierten Flüssigkeitsvolumens wurde durch Subtraktion dieser Flüssigkeit berücksichtigt.

In einigen Versuchen wurde in gleicher Weise das arterielle Volumen bestimmt. Es war aber so gering und änderte sich unter verschiedenen Versuchsbedingungen kaum, so daß es für die hier durchgeführten Untersuchungen ohne Einfluß blieb. Es betrug nur ca. 1 % des gesamten intravasalen Volumens.

Das venöse Volumen steht in engem Zusammenhang mit dem Körpergewicht des Tieres. Schon GUYTON, ARMSTRONG und CHIPLEY (1956) hatten eine lineare Beziehung zwischen

Körpergewicht und dem gesamten intravenösen Volumen an Hunden festgestellt. Obwohl die Extremität der Katze aus sehr heterogenem Gewebe besteht, an dem die Muskulatur mit 65 %, die Haut mit 15 % und das Knochengewebe mit 20 % beteiligt ist, war auch bei der vorliegenden Untersuchung bei einem Venendruck von 8 mm Hg und einer Durchblutung mit einem Perfusionsdruck, der dem Blutdruck des Tieres entsprach, eine lineare Beziehung zwischen intravasalem Volumen der Extremität und dem Körpergewicht des Tieres festzustellen. Trotz dieser engen Beziehung erscheint die Streuung immer noch zu groß, um signifikante Aussagen bei nur geringen Änderungen des Venenvolumens machen zu können. Um solche Änderungen bei verschiedenen Tieren vergleichen zu können, haben wir sie als prozentuale Abweichungen des unter Normalbedingungen (Venendruck = 8 mm Hg; Perfusionsdruck = Blutdruck) gemessenen intravasalen Volumens für jedes einzelne Tier angegeben.

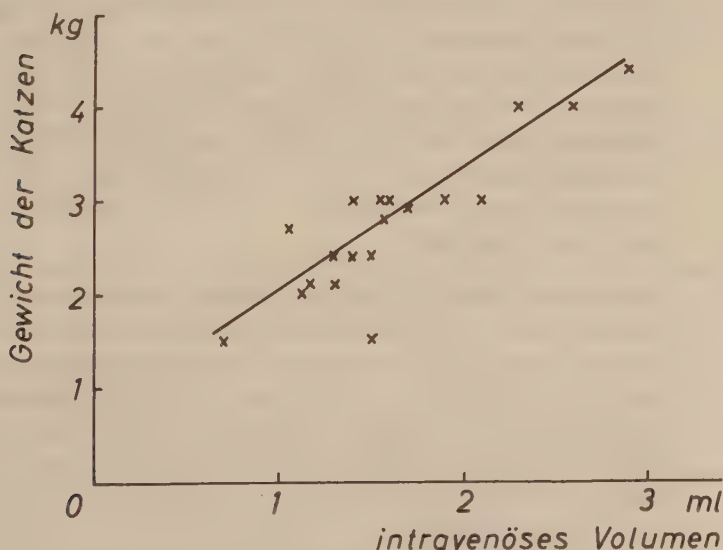


Abb. 5 Beziehung zwischen intravenösem Volumen der Extremität und Körpergewicht der Katzen.

Regressionsgerade: $y = 1,340x + 0,717$; ($r = 0,878$)

2.3.4 Postkapillärer Widerstand und mittlerer Kapillardruck

Zwei Methoden wurden angewandt, um Änderungen des postkapillären Widerstandes zu berechnen. Unter Anwendung des Ohmschen Gesetzes:

$$R = \frac{U}{I} ; \text{ auf den Kreislauf des Tieres: } R = \frac{\Delta P}{I} ;$$

ergibt sich für den postkapillären Widerstand:

$$R_{\text{ven}} = \frac{P_{\text{cap}} - P_{\text{ven}}}{I} ;$$

wobei P_{cap} = mittlerer Kapillardruck
 P_{ven} = venöser Ausflußdruck
 I = Stromstärke.

Dazu ist es aber notwendig, den mittleren Kapillardruck zu kennen. Dies läßt sich einmal mit der von JOHNSON (1965) angegebenen Methode des Zero-flow erreichen. Bei Strömungsstillstand wurde hierbei ein erneuter isogravimetrischer Zustand hergestellt, d.h. die Höhe der Überlaufkammer wurde so lange verstellt, bis ihr Volumen und somit auch das Volumen der Extremität konstant blieb. Unter diesen Bedingungen muß der intravasale Druck in allen Gefäßgebieten, Arterien, Kapillaren und Venen, gleich sein. Der in den Arterien gemessene und der in den Venen gemessene Druck entspricht dem Druck in den Kapillaren, also dem mittleren Kapillardruck.

Eine andere Methode zur Bestimmung des mittleren Kapillardruckes wurde von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) angegeben: Dabei wird bei verschiedenen Perfusionsströmungen der venöse Druck, d.h. die Höhe der Überlaufkammer, so eingestellt, daß sich die Extremität im isogravimetrischen Zustand befindet. Bei der für die hier beschriebenen Versuche angewandten Methode durfte sich dann das Blutvolumen in der Überlaufkammer nicht ändern. Der unter solch isogravimetrischen Bedingungen gemessene venöse Druck wurde gegen die jeweilige Stromstärke graphisch aufgetragen. Wurden die so erstellten Kurven gegen die Strömung 0 extrapoliert, so entsprach der bei der Strömung 0 angegebene

Druck dem mittleren Kapillardruck. Die Steigung der Geraden, die die Beziehung zwischen Stromstärke und venösem Ausflußdruck wiedergibt, ist ein Maß für den postkapillären Widerstand.

2.3.5 Venenwiderstand

Zur Bestimmung des venösen Widerstandes wurde eine repräsentative Venenstrecke gewählt, an der sich die Druckdifferenz ΔP durch die Messung zweier intravasaler Drucke berechnen ließ, und die Stromstärke mit Hilfe einer eigenen Rollenpumpe bestimmt wurde (siehe Abb. 2). Während bei der Messung des postkapillären Widerstandes auch jener Widerstand berücksichtigt wird, der von einem Teil der Kapillare auf das strömende Blut ausgeübt wird, bezieht sich der venöse Widerstand nur auf jenes Gebiet der schon relativ großen Venen, die stromabwärts der Vena metatarsalis superficialis liegen.

2.4. Pharmaka

Folgende Substanzen wurden angewandt:

L-Adrenalinhydrochlorid (Hoechst)

L-Noradrenalinhydrochlorid (Arterenol^R)

Isoprenalin (Aludrin^R)

Propranolol (Dociton^R)

Azapetin (Ilidar^R)

Die Katecholamine wurden zu 0,002 %, Azapetin und Propranolol zu 0,2 % in isotoner Kochsalzlösung gelöst.

2.5. Statistische Analyse

Beziehungen zwischen verschiedenen Parametern wurden mit Hilfe der Regressionsanalyse untersucht. Um Signifikanzen zu berechnen, wurde die Varianzanalyse und der t-Test nach Student angewandt. Dabei wurde, wenn möglich, der t-Test für gepaarte Werte herangezogen. Berechnungen wurden mit Hilfe des Mikrocomputers P-603 (Olivetti) ausgeführt.

2.6. Tabelle wenig gebräuchlicher Fachausdrücke und Abkürzungen

- Druckkonstanz:** Versuchsbedingungen, bei denen der Druck des arteriell zugeführten Blutes konstant gehalten wird. Änderungen der Perfusionsströmung erlauben Rückschlüsse auf das Verhalten der Gefäße.
- Strömungskonstanz:** Versuchsbedingungen, bei denen die arterielle Perfusionsströmung konstant gehalten wird. Änderungen des Perfusionsdruckes erlauben Rückschlüsse auf das Verhalten der Gefäße.
- isotone Versuchsbedingungen:**
Der venöse Ausflußdruck wird konstant gehalten. Änderungen des Venentonus bewirken Änderungen des Venenvolumens.
- isovolumetrische Versuchsbedingungen:**
Das intravasale Volumen der Venen wird konstant gehalten. Änderungen des Venentonus bewirken Änderungen des venösen Ausflußdruckes.
- isogravimetrischer Zustand:**
Zustand, in dem das Gewicht der Gesamtextremität bzw. ihr Volumen konstant gehalten wird.
- Nettoabsorption:** Mehr Flüssigkeit gelangt aus dem Interstitium in die Kapillaren, als von den Kapillaren filtriert wird: führt zu Abnahme des Gewebenvolumens.
- Nettofiltration:** Aus den Kapillaren gelangt mehr Flüssigkeit in das Gewebe als in umgekehrter Richtung: führt zu Zunahme des Gewebenvolumens.

Verschiedene Drucke:

venöser Ausflußdruck:	P_e	Der am Venenende gemessene hydrostatische Druck entspricht dem orthostatischen Druck.
intravasaler Druck:	P_x	Der an jedem beliebigen Punkt des Gefäßes gemessene Druck des Blutes.
interstitieller hydrostatischer Druck:	$P_{\text{interst.}}$	Der hydrostatische Druck des die Gefäße umgebenden Gewebes.
transmuraler Druck:	$P_{\text{transm.}}$	Differenz zwischen intravasalem Druck und interstitiellem hydrostatischen Druck. $P_{\text{transm.}} = P_x - P_{\text{interst.}}$
Druck, der aus Strömung und Widerstand der Gefäße resultiert:	P_Ω	
orthostatischer Druck:		siehe venöser Ausflußdruck.
Druck, der durch die Wandspannung des Gefäßes verursacht wird:	P_T	Auf Grund des La Place'schen Gesetzes führt die Wandspannung T in Abhängigkeit vom Radius r und Wanddicke a zum Druck
Wandspannung:	T	$P_T = \frac{T \cdot a}{r}$
Stromstärke:	I	
Widerstand:	R	
venöser Widerstand:	$R_{\text{ven.}}$	

3.0 ERGEBNISSE

=====

3.1. Verhalten der pharmakologisch unbeeinflussten Venen

Die Kapazitätsfunktion der Venen wurde durch statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehungen und durch Strömungs-Volumen-Beziehungen untersucht. Bei Änderungen des Volumens ändert sich sowohl der Querschnitt des Gesamtstrombettes als auch die Weite der einzelnen Vene, deshalb sind Kapazitätsänderungen auch mit Änderungen des venösen Widerstandes verbunden. Aus diesem Grunde wurde bei den statischen Druck-Volumen-Beziehungen der venöse Widerstand sowohl nach der Änderungen des venösen Ausflußdruckes als auch nach der Änderung der Stromstärke entlang einer Hautvene gemessen.

3.1.1. Statische Druck-Volumen-Beziehung

3.1.1.1 Änderung des venösen Ausflußdruckes

Der venöse Ausflußdruck wurde stufenweise erhöht und auf jeder Stufe das intravasale Volumen der Venen nach der Druckerhöhung bestimmt. Bei einer Ruhedurchblutung von 1,5 bis 2,0 ml/min. · 100 g Gewebe wurde der Druck stufenweise bis 35 mm Hg erhöht. Abb. 6 zeigt eine solche Druck-Volumen-Beziehung an einem Tier. Bis 5 mm Hg nahm das Volumen der Venen mit dem Druck nur geringfügig zu, oberhalb von 5 mm Hg war die Volumenänderung pro Druckanstieg größer. Im oberen Druckbereich flachte die Kurve wieder ab. Wurden mehrere Druck-Volumen-Beziehungen an einem Tier hintereinander durchgeführt, so waren ihre Werte gut reproduzierbar, wenn zwischen den Messungen für die Druck-Volumen-Beziehung genügend Zeit für die Erholung der Venen gelassen wurde. Dies war nach ca. 30 Minuten der Fall.

Die absoluten Werte verschiedener Tiere wichen stark voneinander ab. Diese Unterschiede hingen in erster Linie mit dem Gesamtgewicht der Tiere zusammen (siehe Abb. 5). Um die Druck-Volumen-Kurve verschiedener Tiere

zu vergleichen, wurde das Venenvolumen bei 8 mm Hg für jedes einzelne Tier gleich 100 % gesetzt und die übrigen Volumenwerte der Druck-Volumen-Beziehung in prozentualen Anteilen dieses Ausgangswertes angegeben (siehe Methodik). Eine aus Versuchen an 20 Tieren ermittelte Druck-Volumen-Kurve zeigt Abb. 7. Auch hier waren unterhalb eines Druckes von 8 mm Hg kaum Änderungen des Volumens bei Zunahme des venösen Ausflußdruckes zu sehen. Im Bereich von 10 bis 25 mm Hg verlief die Druck-Volumen-Kurve annähernd linear. Das Venenvolumen nahm um durchschnittlich 4 % seines Ausgangswertes pro mm Hg zu.

In einigen Versuchen wurden Druck-Volumen-Beziehungen nicht bei konstanter Durchblutung durchgeführt, sondern bei Strömungsstillstand. Dabei wurden, um Auswirkungen der Ischämie zu vermeiden, die Perfusionspumpen zwei Minuten vor der Bestimmung des intravasalen Volumens abgestellt.

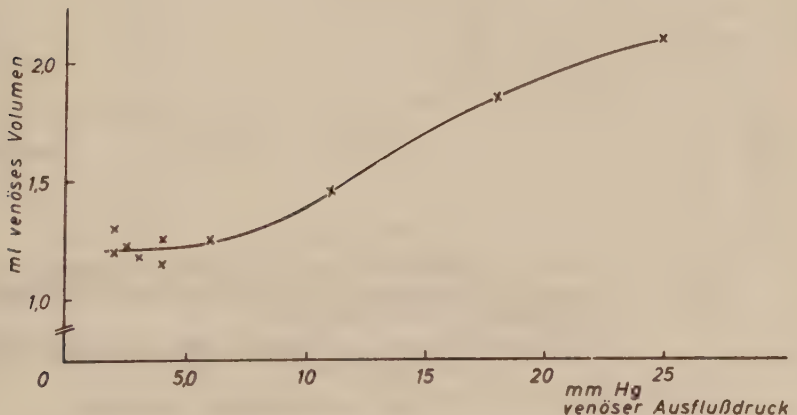


Abb. 6 Statische Druck-Volumen-Kurve (1 Tier)
Abhängigkeit des intravasalen Volumens der Venen
vom venösen Ausflußdruck bei konstanter Perfusion.

Die so ermittelten Druck-Volumen-Beziehungen stimmten nur in höheren Druckbereichen mit den Druck-Volumen-Beziehungen überein, die bei konstanter Ruhedurchblutung bestimmt wurden. In Bereichen niedriger Drucke lag die unter Strömungsstillstand ermittelte Druck-Volumen-Beziehung jedoch weit unter den in Abb. 7 und 8 gezeigten Kurven. Auch im Bereich von 0 bis 5 mm Hg war eine erhebliche Volumenzunahme zu sehen. Bei 0 mm Hg war das Venenvolumen kaum noch meßbar.

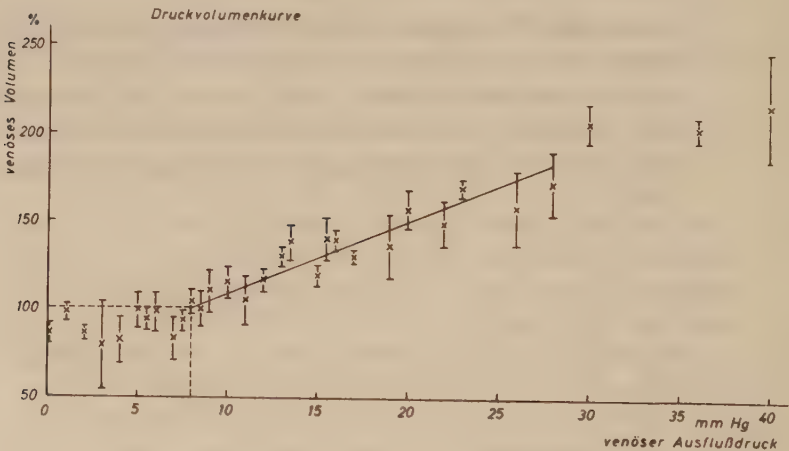


Abb. 7 Statische Druck-Volumen-Beziehung (Versuche an 20 Tieren). Abhängigkeit des intravasalen Volumens vom venösen Ausflußdruck.

Ordinate: Volumen in Prozent des Ausgangsvolumens bei 8 mm Hg.

Abszisse: Venöser Ausflußdruck in mm Hg.

3.1.1.2 Änderung der Stromstärke

Die Perfusionsstärken wurden stufenweise von 0,2 ml/min. auf 7,0 ml/min. erhöht. Der venöse Ausflußdruck betrug

dabei entweder 10 mm Hg oder annähernd 0 mm Hg. Die Versuche wurden an 8 Tieren durchgeführt. Abb. 8 zeigt einen Versuch bei einem venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg. Das venöse Volumen nahm mit der Stromstärke im Bereich geringer Strömungen erheblich, im Bereich starker Strömungen wenig zu. Die Volumenzunahme bei schwachen Strömungen war bei venösen Ausflußdrücken von 0 mm Hg stärker als bei einem Druck von 10 mm Hg. Wie Abb. 8 zeigt, stieg der Druck in der Pfotenvene proportional mit der Stromstärke an, obwohl der venöse Ausflußdruck konstant gehalten wurde.

In jenen Versuchen, in denen das intravasale Volumen der Hautvenen getrennt bestimmt wurde, nahm es im gleichen Verhältnis zu, wie jenes in der Gesamtextremität. Der durch die Erhöhung der Stromstärke erhöhte venöse Einflußdruck führte also zu einer gleichmäßigen Erweiterung des Venenquerschnittes in der gesamten Extremität.

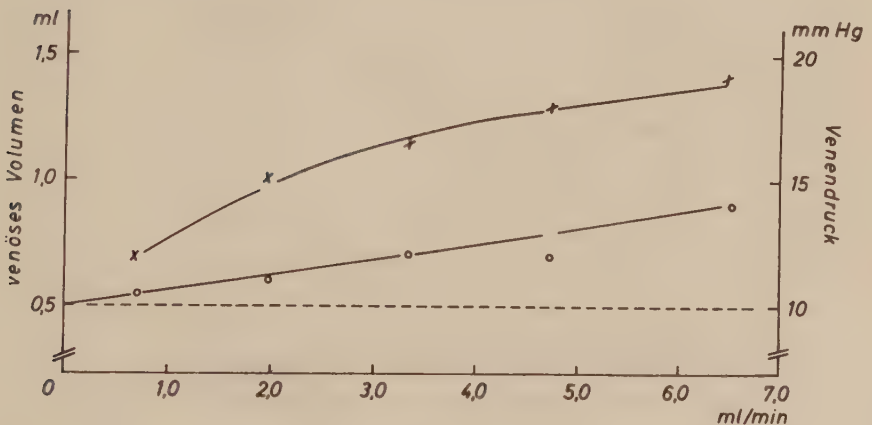


Abb. 8 Abhängigkeit von Venenvolumen (— x —) und Druck in der Pfotenvene (— o —) von der Stromstärke bei einem konstanten venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg.

Ordinaten: Links Volumen in Milliliter,
rechts Druck in der Pfotenvene in mm Hg.

3.1.2. Widerstand der Venen

3.1.2.1 Bei Änderung des venösen Ausflußdruckes

Bei der Erhöhung des venösen Ausflußdruckes stieg der Druck in der Pfotenvene nicht im gleichen Maße an wie der venöse Ausflußdruck. Vergleicht man die beiden Drucke miteinander, so stieg der Druck in der Pfotenvene erst dann an, wenn der venöse Ausflußdruck über 10 mm Hg betrug (Abb. 9). Bei weiterem Anstieg des venösen Ausflußdruckes sind 95 % dieser Druckerhöhung in der Pfotenvene meßbar. Wurde er unter 8 mm Hg gesenkt, so nahm der Druck in der Pfotenvene nur noch wenig ab. Drucke unter 5 mm Hg wurden hier auch dann nicht gemessen, wenn der venöse Ausflußdruck bis auf 0 mm Hg gesenkt wurde.

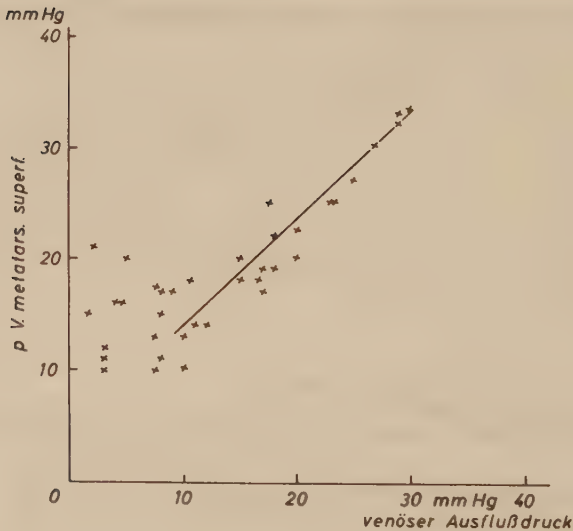


Abb. 9. Beziehung zwischen dem Druck in der Pfotenvene und dem venösen Ausflußdruck bei konstanter Durchblutung. Regressionsgerade (venöser Ausflußdruck zwischen 8 und 30 mm Hg):

$$y = 0,95x + 4,98;$$

Ergänzende Messungen zeigten, daß bei Perfusionsströmungen, die über der Norm lagen, der Druck in der Pfortenvene schon bei niedrigeren Drucken als 8 mm Hg linear mit dem venösen Ausflußdruck zunahm; waren die Perfusionsströmungen unterhalb der Norm, so war dies erst bei höheren venösen Ausflußdrucken der Fall.

Unabhängig von der Perfusionsströmung nahm über den ganzen Druckbereich die Differenz zwischen dem Druck in der Pfortenvene und dem venösen Ausflußdruck ab. Aus dieser Differenz und der Stromstärke läßt sich für jeden Druck der Widerstand des untersuchten Gefäßgebietes berechnen.

Abb. 10 zeigt die Abnahme des venösen Widerstandes bei Druckerhöhung an einem Tier. Der Widerstand nahm bei Druckerhöhungen von 0 bis 5 mm Hg sehr rasch ab, um sich dann einem konstanten Wert, der unter $1 \text{ mm Hg/ml} \cdot \text{min.}^{-1}$ lag, zu nähern. Dieser fast konstante Wert wurde bei einem venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg erreicht.

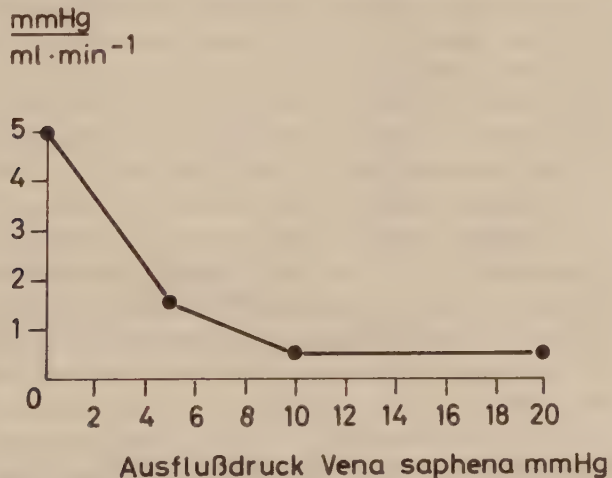


Abb. 10 Beziehung zwischen dem Widerstand der Hautvenen und dem venösen Ausflußdruck bei konstanter Perfusionsstärke.

3.1.2.2 Bei Änderung der Stromstärke

Auch bei den Versuchen, bei denen der venöse Ausflußdruck konstant gehalten und die Stromstärke variiert wurde, konnte aus der Differenz zwischen dem Druck in der Pfotenvene und dem venösen Ausflußdruck sowie der jeweiligen Stromstärke der venöse Widerstand berechnet werden. Bei einem venösen Ausflußdruck von 0 mm Hg war der Widerstand bei geringen Stromstärken sehr hoch und fiel bei Zunahme der Perfusion sehr steil ab; um sich dann asymptotisch bei höheren Strömungen einem Wert zu nähern, der nur wenig über 0 mm Hg/ml · min.⁻¹ lag (siehe Abb. 11). Bei einem konstanten venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg war der initiale Abfall des Widerstandes geringer. Während der in der Pfotenvene

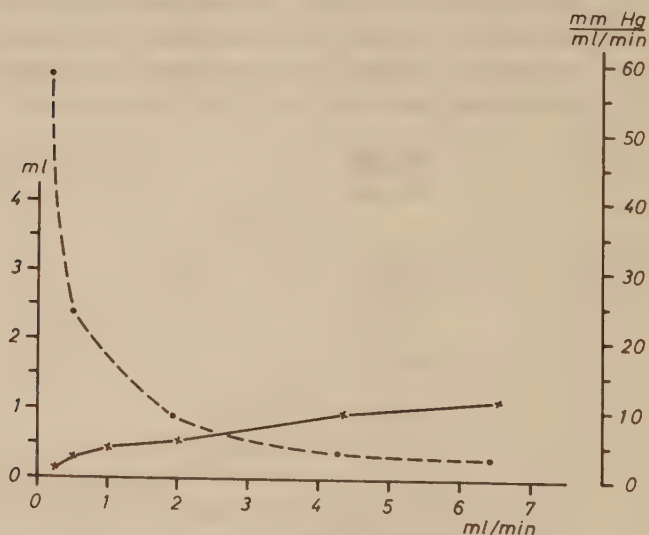


Abb. 11 Beziehung zwischen Stromstärke (Abszisse in ml/min.) und intravasalem Volumen (Ordinate links in ml), sowie venösem Widerstand (Ordinate rechts in mm Hg/ml · min.⁻¹) bei einem venösen Ausflußdruck von 0 mm Hg. Abnahme des venösen Widerstandes (---•---) Anstieg des intravasalen Volumens (—x—)

gemessene Druck bei einem konstanten venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg linear mit der Stromstärke zunahm (siehe Abb. 8), fiel der Widerstand auch hier in der gleichen Form ab wie in Abb. 11. Die Größe des Widerstandes lag bei einem venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg, jedoch über den ganzen Strömungsbereich hinweg unter der bei einem venösen Ausflußdruck von 0 mm Hg.

3.1.3. Dynamische Druck-Volumen-Beziehungen

Der venöse Ausflußdruck wurde bei diesen Versuchen nicht stufenweise, sondern kontinuierlich erhöht. Da das Venenvolumen nur mit dem nachströmenden Blut vergrößert werden sollte und nicht durch retrograde Auffüllung aus der Überlaufkammer, wurde die Überlaufkammer nur so langsam höher geschraubt, daß immer noch etwas Blut aus den Venen in die Überlaufkammer gelangte. Bei der gewählten Durchblutung war dies bei 0,7 mm Hg/sec. der Fall. Von Ausgangswerten, die bei 6 bis 10 mm Hg lagen, wurde der venöse Ausflußdruck auf Werte zwischen 25 und 30 mm Hg angehoben und anschließend mit der gleichen Geschwindigkeit wieder gesenkt. Der aufsteigende Schenkel der so ermittelten Druck-Volumen-Kurve lag unter der statischen Druck-Volumen-Beziehung (siehe Abb. 12). Wurde der venöse Ausflußdruck sofort nach der Druckerhöhung wieder gesenkt, so nahm das Venenvolumen zunächst noch weiter zu. Bei weiterer Drucksenkung nahm es zunächst geringfügig, im weiteren Verlauf jedoch immer stärker ab, erreichte das Ausgangsvolumen aber nicht. Der absteigende Schenkel dieser Druck-Volumen-Beziehung lag weit über dem aufsteigenden Schenkel und auch weit über der statischen Druck-Volumen-Kurve. Da bei den dynamischen Druck-Volumen-Kurven Nettofiltration und -absorption in die Messung mit eingingen, wurde versucht, sie zu berechnen und für die Kurve zu berücksichtigen. Dazu waren folgende Annahmen nötig:

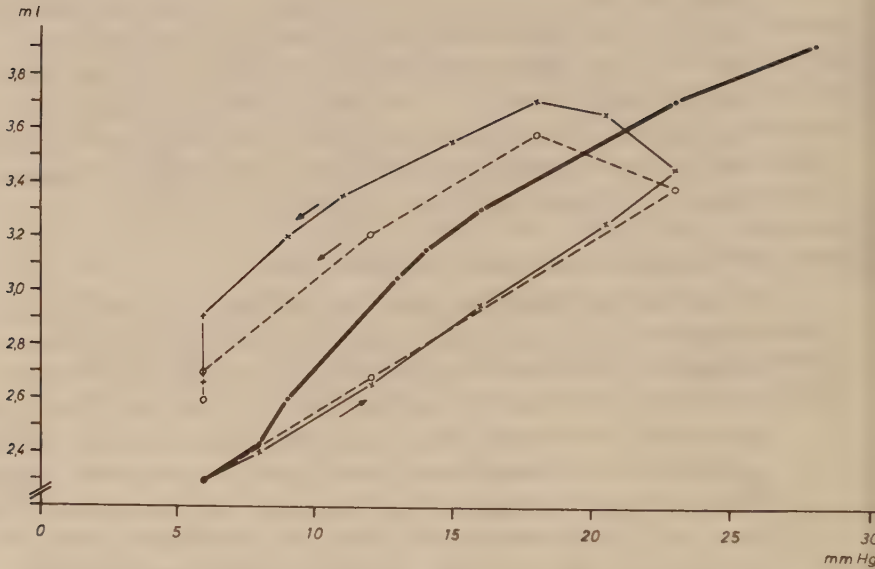


Abb. 12 Statische Druck-Volumen-Kurve (— . —), dynamische Druck-Volumen-Kurve (— x —) und dynamische Druck-Volumen-Kurve nach Berücksichtigung der transkapillären Flüssigkeitsverschiebungen (— o —).
Ordinate: Volumen in Milliliter;
Abszisse: Venöser Ausflußdruck in mm Hg.

- 1.) Der steigende venöse Ausflußdruck pflanzt sich vollständig in die Kapillaren fort.
- 2.) Der Kapillardruck blieb von Beginn der Senkung des venösen Ausflußdruckes bis zu dem Zeitpunkt konstant, an dem das Venenvolumen abnahm und sank anschließend parallel mit dem Ausflußdruck ab.

Die gestrichelte Kurve in Abb. 12 zeigt die dynamische Druck-Volumen-Kurve nach Berücksichtigung des transkapillären Flüssigkeitsaustausches: Der aufsteigende Schenkel wird durch diese Korrektur kaum beeinflusst; der absteigende Schenkel weicht jedoch erheblich von den gemessenen Werten ab. Am Ende des absteigenden Schenkels ist

bei gleichem Venendruck ein zweiter Volumenwert eingezeichnet. Er wurde 20 Sekunden, nachdem die Senkung des venösen Ausflußdruckes beendet war, gemessen. Das Venenvolumen nahm also noch weiter ab, obwohl der venöse Ausflußdruck auf 6 mm Hg gehalten wurde. Unter diesen Bedingungen betrug der Volumenelastizitätskoeffizient im Druckbereich von 15 mm Hg: $33,2 (\pm 5.) \cdot 10^3 \text{ dyn/cm}^5$. 100 g Gewebe. Er war vom Volumenelastizitätskoeffizienten der statischen Druck-Volumen-Beziehung nicht signifikant verschieden.

3.1.4. Das zeitabhängige Verhalten der Venen bei Dehnung und Entdehnung

Aus dem Vergleich zwischen statischer und dynamischer Druck-Volumen-Beziehung ist ersichtlich, daß für die Größe des gemessenen intravasalen Volumens jene Zeit eine Rolle spielt, die zwischen der Änderung des venösen Ausflußdruckes und der Messung vergeht. Die zeitliche Abhängigkeit des intravasalen Volumens nach Dehnung und Entdehnung wurden untersucht:

3.1.4.1 Bei Dehnung

Hierzu wurde der venöse Ausflußdruck von seinem Ruhewert (6 bis 8 mm Hg) durch rasches Heben der Überlaufkammer auf 15 mm Hg gebracht und dann nach verschiedenen Zeiten das intravasale Volumen bestimmt. Dabei zeigte sich, daß das Venenvolumen zunächst sehr rasch anstieg und bereits nach 30 Sekunden ein Maximum erreicht hatte. Danach fiel es geringfügig ab und näherte sich erst 60 bis 90 Sekunden nach Druckerhöhung seinem Maximum, bei dem es dann konstant blieb.

3.1.4.2 Bei Entdehnung

Dazu wurde der venöse Druck zunächst zwei Minuten lang auf 30 mm Hg erhöht und anschließend plötzlich auf 15 mm Hg gesenkt. Dann wurde nach verschiedenen Zeiten das intravasale Volumen bestimmt. Wann man die so ermittelten Volumenwerte gegen die Zeit betrachtet, folgt nach einem

anfänglichen sehr raschen Abfall des Venenvolumens eine langsamere asymptotische Angleichung des Volumenwertes an den Sollwert aus der statischen Druck-Volumen-Beziehung. Dieser Sollwert stellte sich ca. 100 bis 120 Sekunden nach der Drucksenkung ein.

Das gleiche Phänomen konnte auch beobachtet werden, wenn, wie das bei der Messung des intravasalen Volumens geschehen ist, der venöse Ausflußdruck durch Senken der Überlaufkammer unter das Tier auf Werte unter 0 mm Hg gebracht und der zeitliche Verlauf der Füllung des Überlaufgefäßes analysiert wurde. Dieses füllte sich zunächst sehr rasch und dann immer langsamer, bis sich durch eine sehr langsame, aber konstante, Zunahme des Volumens andeutete, daß die Flüssigkeit nicht mehr durch Entdehnung der Venen mobilisiert wurde, sondern durch Nettoabsorption aus dem Interstitium. Der logarithmische Teil des Volumen-Zeit-Diagramms, der durch die Entleerung der Venen bedingt ist, dauerte ca. 100 Sekunden. Abb. 19 zeigt eine solche Analyse der Bestimmung des intravasalen Volumens auf halblogarithmischem Papier. Zeitlich parallel mit der Entdehnung der Venen und Volumenzunahme in der Überlaufkammer fiel der Druck in der Pfortenvene ab. Auch dieser Druckabfall verhielt sich zu der Zeit logarithmisch. Er erreichte jedoch innerhalb der gemessenen Zeit von 100 Sekunden den Nullpunkt nicht.

Die Zeiten, die bei Dehnung und Entdehnung der Venen vergehen müssen, bis sich ein konstantes Volumen eingestellt hat, sind bei der Dehnung wesentlich kürzer als bei der Entdehnung.

In mehreren Versuchen wurde bei konstanter Perfusion der venöse Ausflußdruck zunächst zwei Minuten lang auf 50 mm Hg erhöht, dann auf gewünschte Werte gesenkt und 60 Sekunden später das intravasale Volumen bestimmt.

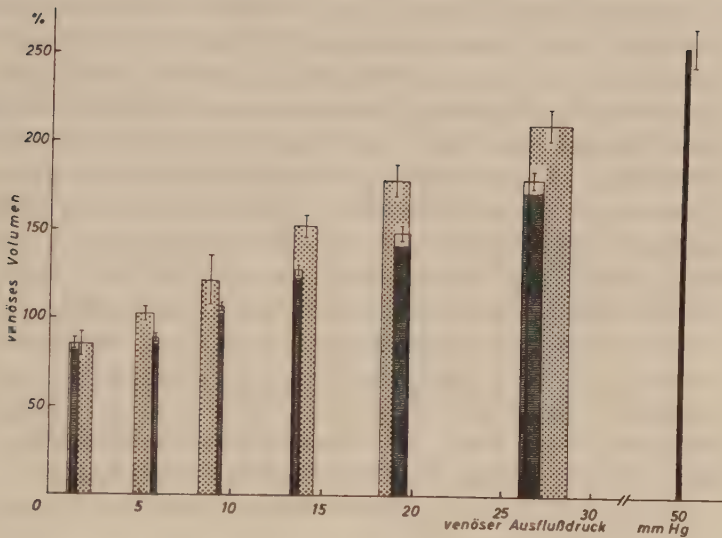


Abb. 13 Statische Druck-Volumen-Beziehung (gestrichelte Säulen). Venenvolumina 60 Sekunden nach Entdehnung bei bestimmten Drucken (gepunktete Säulen). Venenvolumen bei 50 mm Hg vor der Entdehnung (schwarze Säule). Mittelwerte aus 20 Versuchen. Venenvolumen mit Standarderror in Prozent des Volumens bei 8 mm Hg venösem Ausflußdruck. Breite der Säulen: Standarderror des venösen Ausflußdruckes.

Zwischen diesen Volumina und den Sollvolumen aus der statischen Druck-Volumen-Kurve bestanden im Druckbereich zwischen 10 und 30 mm Hg erhebliche Differenzen. Bei Drucksenkungen um nur wenige mm Hg und bei Drucksenkungen auf Werte von 5 mm Hg und darunter hatten die Venen nach 60 Sekunden ihr Sollvolumen erreicht (siehe Abb. 13).

3.1.5. Mittlerer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand

Der mittlere Kapillardruck kann sowohl bei der Methode von JOHNSON (1965) wie bei der von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) nur für den isogravimetrischen Zustand angegeben werden. Seine Änderungen bei Erhöhungen der Stromstärke oder Veränderung des venösen Ausflußdruckes können aber durch Messung des transkapillaren Flüssigkeitsaustausches abgeschätzt werden. Für eine genauere Berechnung einer solchen Änderung muß dann aber die Filtrationsfläche konstant oder ihre Änderung bekannt sein. Für den isogravimetrischen Zustand wurde ein mittlerer Kapillardruck von $14,8 \pm 0,5$ ($\pm S_E$) mm Hg berechnet. Bei der Berechnung des postkapillären Widerstandes unter isogravimetrischen Bedingungen ergab sich eine breite Streuung. Er betrug im Mittel ($\pm S_E$): $0,5$ ($\pm 0,06$) mm Hg/ml $\cdot$ min⁻¹. Er lag damit nur geringfügig über dem venösen Widerstand, wie er sich aus der Berechnung für die Hautvenen von der Pfote zur V. saphena ergab.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des postkapillären Widerstandes ist in der von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) angegebenen Methode zur Bestimmung des mittleren Kapillardruckes enthalten (siehe Methodik 2.3.4.). Die Steigung der mit dieser Versuchsanordnung gewonnenen Geraden entspricht dem postkapillären Widerstand (siehe Abb. 21).

3.2. Der Einfluß der Katecholamine auf das Verhalten der Venen

In dieser Untersuchung interessierten vor allem die direkten Wirkungen der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin auf die Venen. Ihr Einfluß auf zentrale Kreislaufgrößen und neurogene Steuerungsmechanismen, die wiederum das Verhalten der Venen hätten beeinflussen können, sollten weitgehend ausgeschlossen werden. Deshalb wurden die zu untersuchenden Pharmaka intraarteriell infundiert. Die Katecholamine wurden meist als Dauerinfusion

mit Infusionsstärke von $0,4 \mu\text{g}/\text{min.}$ bis $2,0 \mu\text{g}/\text{min.}$ gegeben. Bei einer Perfusionsstärke von $3,3 \text{ ml}/\text{min.}$ entsprach das einer Blutkonzentration von $0,122 \mu\text{g}/\text{ml}$ bis $1,65 \mu\text{g}/\text{ml}$. Die Infusionsdauer betrug zwischen 2 min. und 30 min. Kumulative Effekte wurden nicht beobachtet, waren bei der kurzen Halbwertszeit der Substanzen auch nicht zu erwarten. In den meisten Fällen betrug die Infusionsstärke $0,8 \mu\text{g}/\text{min.}$ (Konzentration ca. $0,242 \mu\text{g}/\text{ml}$). In mehreren Versuchen wurden neben den Katecholaminen auch Azapetin (Ilidar^R) und Propranolol (Dociton^R) als alpha- bzw. beta-blockierende Substanzen gleichzeitig mit den jeweiligen Katecholaminen intraarteriell appliziert.

3.2.1. Einfluß auf fortlaufend registrierte Meßgrößen

Zunächst wird dargestellt, wie sich die untersuchten Pharmaka auf die fortlaufend gemessenen Größen in der Versuchsanordnung auswirkten.

3.2.1.1 Perfusionsdruck

Wie zu erwarten war, stieg der Perfusionsdruck unter der Applikation von Noradrenalin an. Er nahm bei der meist verwendeten Infusionsstärke von $0,8 \mu\text{g}/\text{min.}$ um 50 % bis 100 % gegenüber seinem Ausgangswert zu. Bei Isoprenalinapplikation ($0,8 \mu\text{g}/\text{min.}$) fiel er auf ca. 70 % seines Ausgangswertes ab. Das Verhalten des Perfusionsdruckes bei der Infusion von Adrenalin war unterschiedlich und hing von der Konzentration und der Dauer der Infusion ab. Bei niedrigen Infusionsstärken unterhalb von $0,5 \mu\text{g}/\text{min.}$ und kurzer Applikationsdauer von weniger als 30 Sekunden fiel er ab. Dies ist auf die beta-Wirkung des Adrenalins zurückzuführen. Bei höheren Konzentrationen und langer Infusionsdauer stieg er im gleichen Ausmaß wie unter Noradrenalininfusion an.

3.2.1.2 Druck in der Pfotenvene

Der in der Vena metatarsalis superficialis gemessene Druck stieg unter dem Einfluß von Adrenalin ($0,8 \mu\text{g}/\text{min.}$)

am stärksten an. Dieser Anstieg war regelmäßig, seine Höhe bei den einzelnen Tieren unterschiedlich. Sie schwankte zwischen 20 % und 200 % des Ausgangswertes. Noradrenalin beeinflusste in der gleichen Infusionsstärke diesen Druck nicht im gleichen Ausmaß und auch nicht bei jedem Tier. Zunahmen des Pfotenvenendruckes um mehr als 100 % wurden unter Noradrenalin nicht beobachtet. Isoprenalin ($0,8 \mu\text{g}/\text{min.}$) hatte auf diesen Druck keinen Einfluß.

3.2.1.3 Extremitätenvolumen

Gleichzeitig mit dem Anstieg des in der Pfotenvene gemessenen Druckes nahm unter dem Einfluß von Adrenalin das Extremitätenvolumen ab. Diese Abnahme war nur sehr kurzfristig (siehe Abb. 4) und betrug einige Zehntel Milliliter. Nach einer gewissen Zeit, in der das Volumen konstant blieb, stieg das Extremitätenvolumen kontinuierlich an. Dieser Anstieg dauerte so lange, wie die Substanz infundiert wurde. Aus dem Verlauf der Kurve ist zu entnehmen, daß die kurzfristige initiale Volumenabnahme durch Mobilisation von Blut aus den Extremitätengefäßen bedingt ist, der langfristige kontinuierliche Anstieg auf eine Filtration von Flüssigkeit in das Gewebe zurückzuführen ist (siehe Methodik 2.3.2). Unter dem Einfluß von Noradrenalin war der initiale Abfall des Extremitätenvolumens wesentlich geringer und auch nicht in jedem Versuch nachweisbar. Der kontinuierliche Anstieg war jedoch meist genauso steil wie unter dem Einfluß von Adrenalin. Isoprenalin verursachte keine kurzfristigen Änderungen des Extremitätenvolumens. Doch wurde hier eine stetige Abnahme des Volumens beobachtet. Das heißt, unter dem Einfluß von Isoprenalin wurde Flüssigkeit aus dem Interstitium resorbiert, das Volumen der Extremität nahm ab, das in der Überlaufkammer stieg kontinuierlich an.

3.2.2. Die Wirkung auf Haut- und Muskelgefäße

Wurde das aus der V. saphena fließende Blut in eine eigene Überlaufkammer geleitet und gesondert registriert, so konnte unter dem Einfluß von Adrenalin eine starke Abnahme des Volumens in dieser Überlaufkammer beobachtet werden, während gleichzeitig das Volumen in der Überlaufkammer, die das Blut aus den Muskelvenen auffing, anstieg (siehe Abb. 15). Die Steigungen der beiden Kurven zeigen Änderungen der Durchblutung der jeweiligen Gefäßgebiete an. Erst aus dem Vergleich der beiden Kurven kann man auf eine Änderung des Extremitätenvolumens schließen. Unter dem Einfluß von Adrenalin ergibt sich aus diesem Vergleich eine kontinuierliche Abnahme des Volumens der Extremität.

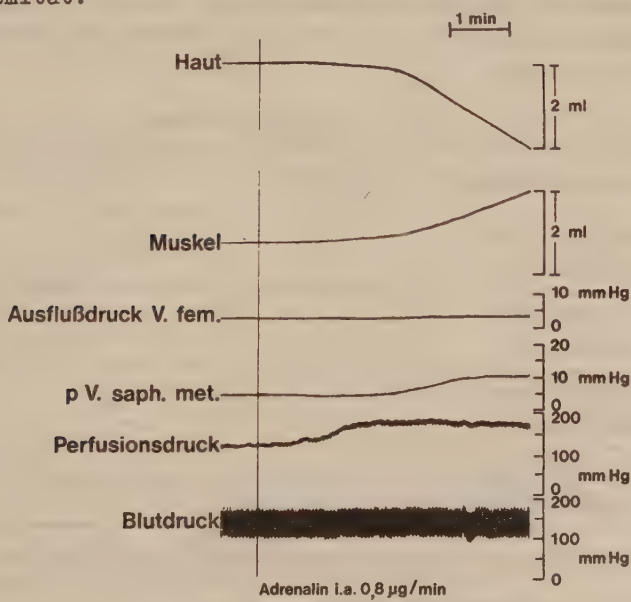


Abb. 15 Originalregistrierung:
Wirkung von Adrenalin auf Haut- und Muskel-
durchblutung. Gemessen wurde der Ausfluß der
Venen in die Überlaufkammern bei konstanter
arterieller Perfusion.

Unter dem Einfluß von Noradrenalin wurden in beiden Gefäßgebieten die gleichen Änderungen der Durchblutung wie unter Adrenalin gesehen. In jedem Fall war jedoch bei gleichen Blutkonzentrationen der Effekt von Noradrenalin geringer als der von Adrenalin. Auch Isoprenalin führte qualitativ zu den gleichen Änderungen der Haut- und Muskeldurchblutung. Hier war die Zunahme des Volumens in der Überlaufkammer, die das Blut aus den Muskelvenen auffing, steiler als der Abfall des Volumens in der Überlaufkammer, die das Blut aus den Hautvenen sammelte. Vergleicht man die Steigung dieser beiden Kurven, so errechnet sich eine Zunahme des Gesamtvolumens in den Überlaufkammern. Das heißt, das Extremitätenvolumen nahm ab. Sowohl Noradrenalin und Adrenalin wie Isoprenalin verminderten die Hautdurchblutung zugunsten der Muskeldurchblutung, obwohl sie Widerstandsgefäße und Volumen der Gesamtextremität unterschiedlich beeinflussten.

	Adrenalin	Noradrenalin	Isoprenalin
Perfusionsdruck	(↓) ↑ ↑	↑ ↑	↓
Druck in der Pfotenvene	↑ ↑	↑	—
Volumen der Extremität	(↓) ↑ ↑	↑	↓
Durchblutung (Hautvenen)	↓ ↓	↓ ↓	↓
Durchblutung (Muskelvenen)	↑	↑	↑ ↑

Tabelle I Die Wirkung der Katecholamine auf die fortlaufend gemessenen Größen der Versuchsanordnung.

3.2.3. Das intravasale Volumen in Abhängigkeit von der Dosis der Katecholamine

Sowohl bei Adrenalin wie bei Noradrenalin nahm das intravasale Volumen der Venen in Abhängigkeit von der Dosis ab. Diese Abnahme war bei Adrenalin stärker als bei Noradre-

nalin. Isoprenalin änderte das intravasale Volumen der Venen auch in höheren Dosen nicht signifikant, während der Perfusionsdruck schon bei Konzentrationen von $1 \mu\text{g}/\text{min}$. intraarterieller Dauerinfusion maximal abgenommen hatte. Abb. 16 zeigt, daß bei einer intraarteriellen Applikation von Adrenalin und Noradrenalin von mehr als $1,5 \mu\text{g}/\text{min}$. keine weiteren Abnahmen des intravasalen Volumens mehr gemessen werden konnten. Für die meisten der Untersuchungen wurden deshalb für die Katecholamine submaximale Infusionsstärken von $0,8 \mu\text{g}/\text{min}$. verwendet.

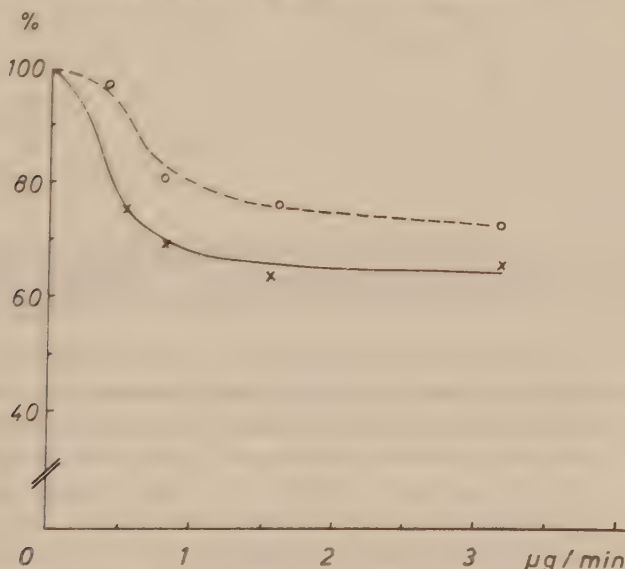


Abb. 16 Abnahme des Venenvolumens bei intraarterieller Infusion von Adrenalin (—) und Noradrenalin (---) in % des Kontrollvolumens.
pV konst. = 8 mm Hg.
Abszisse: Infusionsstärke der Pharmaka.

3.2.4. Einfluß auf die statischen Druck-Volumen-Beziehungen

3.2.4.1 Erhöhung des venösen Ausflußdruckes

Abb. 17 zeigt eine Druck-Volumen-Beziehung unter dem Einfluß von Adrenalin im Vergleich zu einer Kontrollkurve.

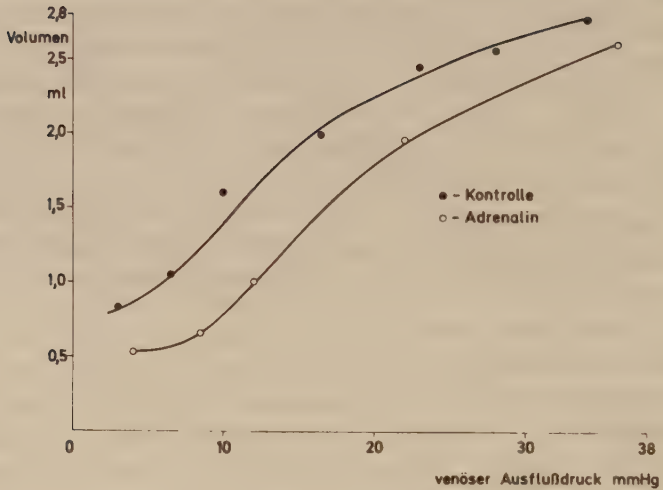


Abb. 17 Statische Druck-Volumen-Kurve unter Kontrollbedingungen und während einer intraarteriellen Dauerinfusion von 0,5 µg/min. Adrenalin.

In allen Druckbereichen wurden unter dem Einfluß von Adrenalin geringere Volumina gemessen als unter Kontrollbedingungen. Am ausgeprägtesten ist der Abstand der beiden Kurven zwischen 8 mm Hg und 28 mm Hg. In Abb. 18 wurden die Werte unter dem Einfluß der Katecholamine und unter Kontrollbedingungen aus jenem Druckbereich dargestellt. Durch die dazu eingezeichneten Geraden soll die unterschiedliche Steigung der Kurven hervorgehoben werden. Noradrenalin und Adrenalin haben die Kurven in den Bereich niedrigerer Volumina verschoben. Die Geraden verlaufen außerdem flacher als die Kontrollkurve. Adrenalin wirkte auch hier stärker als Noradrenalin. Isoprenalin hatte dagegen auf die Druck-Volumen-Beziehung keine eindeutige Wirkung. Auch waren beim Vergleich mehrerer Versuche die Wirkungen des Isoprenalins auf das Venenvolumen sehr unterschiedlich. Ein solcher Vergleich

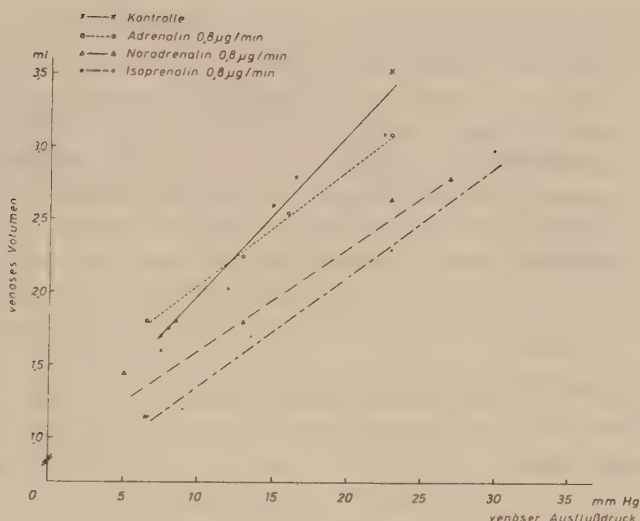


Abb. 18 Statische Druck-Volumen-Beziehung unter dem Einfluß von Adrenalin (---○---), Noradrenalin (- -▲-) und Isoprenalin (- - -○-) im Vergleich zur entsprechenden Kontrollkurve (—x—).

zwischen verschiedenen Tieren ist in Tabelle II zusammengestellt. Auch hier wird deutlich, daß unter dem Einfluß von Adrenalin das Venenvolumen eindeutig und am stärksten abnahm, während unter Isoprenalin der Volumeneffekt uneinheitlich war.

Azapetin war in Infusionsstärken von 0,04 mg/min. bis 0,06 mg/min. bis zu einer Gesamtdosis von 20 mg ohne signifikante Wirkung auf das intravasale Volumen der Venen. Die konstringierende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin konnte mit diesem alpha-Sympatholytikum in den angegebenen Konzentrationen weitgehend aufgehoben werden. Das beta-Sympatholytikum Propranolol wurde in Infusionsstärken von 0,04 bis 0,2 mg/min. bis zu einer Gesamtdosis von 3 mg gegeben. Seine Wirkung auf die Venen war uneinheitlich. In einigen Versuchen dilatierte Propranolol die Venen, meist beeinflusste es das intravasale

n = Anzahl der Tiere

Volumenänderung		Konstriktion			Dilatation	
		stark > 25%	gering < 25 %	keine 0 %	gering < 25 %	stark > 25%
Adrenalin	n =	4	6	0	0	0
Noradrenalin	n =	3	4	2	1	0
Isoprenalin	n =	0	1	5	6	3

Tabelle II Die Wirkung der Katecholamine auf das Venen-
volumen bei intraarterieller Dauerinfusion
von einer Konzentration von 0,8 µg/min.

Volumen jedoch nicht. Auf die venenkontrahierende Wirkung von Adrenalin hatte es keinen Einfluß. Über die Hemmung der Isoprenalinwirkung auf das Volumen der Venen kann aufgrund unserer Versuche keine Aussage gemacht werden, da die diesbezüglichen Druck-Volumen-Kurven im Streubereich der Kontrollkurven lagen.

3.2.4.2 Erhöhung der Stromstärke

Im Gegensatz zu den Druck-Volumen-Kurven hatte keines der untersuchten Katecholamine einen signifikanten Einfluß auf die Strömungs-Volumen-Kurve. Zwar lagen bei einigen Versuchen während der Adrenalininfusion die Volumenwerte im Bereich niedriger Stromstärken über den entsprechenden Werten der Kontrollkurve, bei mittleren und hohen Stromstärken aber unter denen der Kontrollkurve. Dieser Befund konnte jedoch nicht statistisch gesichert werden.

3.2.5. Einfluß auf die dynamische Druck-Volumen-Beziehung

Wurde der venöse Ausflußdruck kontinuierlich zuerst erhöht und danach gesenkt, so war unter dem Einfluß des Adrenalins und Noradrenalins der aufsteigende Schenkel dieser dynamischen Druck-Volumen-Kurve bei gleichen Drucken zu niedrigeren Volumina verschoben. Der absteigende Schenkel lag jedoch näher bei den entsprechenden Kontrollwerten. Die Differenz zwischen aufsteigendem und absteigendem Schenkel war unter dem Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin also größer als bei Kontrollkurven.

3.2.6. Einfluß auf das zeitabhängige Verhalten der Venen

Wurde der venöse Ausflußdruck plötzlich von niedrigen Werten erhöht und dann bei verschiedenen Zeiten nach dieser Druckerhöhung das intravasale Volumen bestimmt, so war unter dem Einfluß Katecholamine die Zeit, bis sich das endgültige Volumen der Venen eingestellt hatte, nicht länger oder kürzer als bei den Kontrollversuchen. Bei der Dehnung hatten die Katecholamine also keinen Einfluß auf die Zeit, die die Venen brauchten, um sich an das neue Druck-Volumen-Verhältnis anzupassen. Wurde der venöse Ausflußdruck plötzlich von 30 mm Hg auf 15 mm Hg gesenkt und nun bei verschiedenen Zeiten nach dieser Drucksenkung das intravasale Volumen bestimmt, so ging unter dem Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin die Abnahme des intravasalen Volumens schneller vor sich als bei den entsprechenden Kontrollversuchen. Analysierte man dagegen den zeitlichen Ablauf der Volumenzunahme in der Überlaufkammer bei der Bestimmung des intravasalen Volumens durch Senkung des venösen Ausflußdruckes unter 0 mm Hg (siehe Methodik 2.3.3), so war bei halblogarithmischer Darstellung die Steigung der Geraden, welche die Beziehung zwischen der Volumenzunahme in der Überlaufkammer und der Zeit darstellt, unter Adrenalin geringer als bei der Kontrolle (Abb. 19). Dies entspricht einer lang-

sameren Entleerung der Venen bei niedrigen Drucken. Die Abnahme des in der Pfortenvene gemessenen Druckes ist demgegenüber genauso schnell wie in der Kontrollkurve.

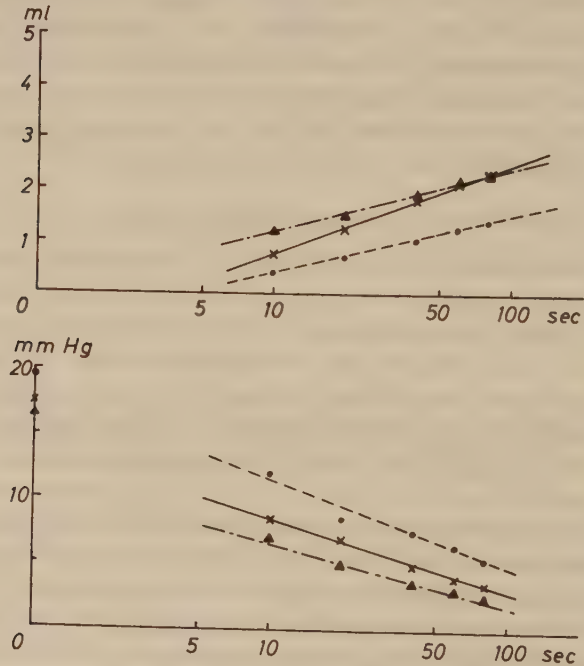


Abb. 19 Senkung des venösen Ausflußdruckes unter 0 mm Hg. Zunahme des aus den Venen mobilisierten Blutvolumens (oben) und Abnahme des Druckes in der Pfortenvene (unten) in Abhängigkeit von der Zeit.
 (—) Volumen bzw. Druck unter Kontrollbedingungen
 (—) während der Infusion von Adrenalin
 (---) während der Infusion von Isoprenalin
 Abszisse: Zeit in sec. logarithmisch
 Ordinate: oben: Volumen in ml
 unten: Druck in der Pfortenvene in mm Hg.

Es wurde auch untersucht, wie sich das intravasale Volumen verhält, wenn nach zwei Minuten dauernder Erhöhung des venösen Ausflußdruckes auf 50 mm Hg dieser Druck plötzlich auf gewünschte niedrigere Werte gesenkt und 60 Sekunden später das intravasale Volumen bestimmt wurde. Die Differenzen, die sich aus dem Sollvolumen aus der statischen Druck-Volumen-Kurve und dem auf diese Weise gemessenen intravasalen Volumen ergeben, sind in Abb. 20 dargestellt.

Volumendifferenz zwischen Be- und Entlastung

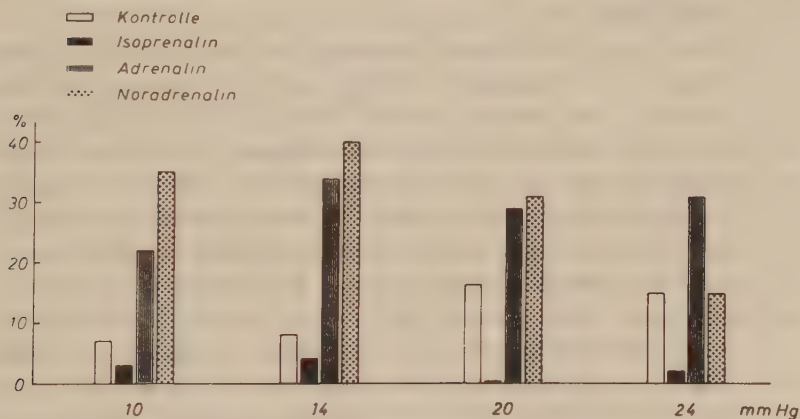


Abb. 20 Differenz zwischen dem 60 Sekunden nach Entdehnung gemessenen Volumen und dem Sollvolumen aus der statischen Druck-Volumen-Beziehung. (Das Sollvolumen wurde für die Berechnung der Differenzen gleich 100 % gesetzt.)

Unter dem Einfluß von Isoprenalin hatten sich die Venen 60 Sekunden nach der Entdehnung fast wieder auf das bei der Dehnung erreichte Volumen eingestellt. Adrenalin und Noradrenalin vergrößerten diese Differenz im Vergleich zu Kontrollversuchen.

3.2.7. Einfluß auf den Widerstand der Venen

Unter dem Einfluß der drei untersuchten Katecholamine nahm die Durchblutung der Haut zugunsten der Muskulatur ab (siehe 3.2.2.). Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei unbeeinflussten Venen konnte deshalb die Meßstrecke von der Vena metatarsalis superficialis bis zum Ende der Vena saphena nicht mehr als repräsentativ für das gesamte Venenbett angesehen werden. Die dort gemessenen Widerstandsänderungen können demzufolge nur für die Hautvenen gelten.

3.2.7.1 Hautvenen

Unter dem Einfluß von Isoprenalin wurde in den Hautvenen weder eine Änderung des intravasalen Volumens noch eine Änderung der Druckdifferenz zwischen dem in der Pfotenvene und dem am Ende der Vena saphena gemessenen Druck festgestellt. Die hier gerechnete Zunahme des Widerstandes ist also nur auf die verminderte Stromstärke zurückzuführen. Sie ist auch nur geringfügig. Dagegen nahm bei der Gabe von Adrenalin und Noradrenalin der Druck in der Pfotenvene und mit ihm die Druckdifferenz zwischen ihm und dem venösen Ausflußdruck stark zu. Ebenso nahm die Stromstärke in den Hautvenen stark ab. Dadurch ergab sich unter beiden Pharmaka eine sehr große Erhöhung des Widerstandes in den Hautvenen, der unter Adrenalin sogar bis auf das Zehnfache des Ausgangswertes vor Applikation der Substanz anstieg.

3.2.7.2 Mittlerer Kapillardruck

Die Gabe von Adrenalin und Noradrenalin führte in den vorliegenden Versuchen zu einer Filtration von Flüssigkeit in das Interstitium, die Gabe von Isoprenalin zu einer Absorption von Flüssigkeit. Da eine Änderung der anderen Parameter, die den transkapillären Flüssigkeitsaustausch beeinflussen könnten (z.B. osmotischer Druck oder Permeabilität der Kapillärwand), nicht zu erwarten war, sind diese Änderungen auf Erhöhungen bzw. Erniedri-

gungen des mittleren Kapillardruckes zurückzuführen. Solche Änderungen konnten mit den angewandten Methoden nicht gemessen werden, da sowohl die Technik von JOHNSON (1964), die bei Strömungsstillstand durchgeführt wird, wie die Methode von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948), bei der zur Bestimmung des mittleren Kapillardruckes auf die Strömung Null extrapoliert wird, der mittlere Kapillardruck nur im isogravimetrischen Zustand bzw. bei Strömungsstillstand berechnet wird. Die bei den hier dargestellten Untersuchungen auftretende Änderung des mittleren Kapillardruckes ist weitgehend durch die strömungskonstante Methode bedingt.

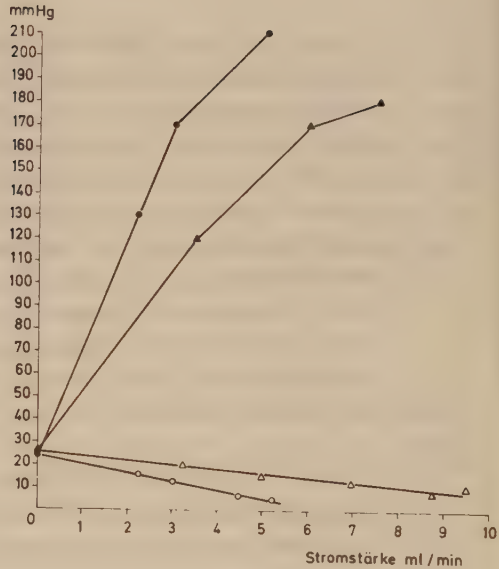
3.2.7.3 Postkapillärer Widerstand

Die für die Änderung des transkapillären Flüssigkeitsaustausches verantwortliche Änderung des postkapillären Widerstandes wurde mit der von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) angegebenen Technik berechnet. Die Gerade, deren Steigung den postkapillären Widerstand darstellt, verläuft unter dem Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin steiler als unter Kontrollbedingungen (siehe Abb. 21), d.h. beide Pharmaka erhöhten den postkapillären Widerstand erheblich. Adrenalin wirkte auch hier stärker als Noradrenalin. Der postkapilläre Widerstand stieg unter Adrenalin im Mittel aller Versuche von $0,5 \text{ mm Hg/ml} \cdot \text{min}^{-1}$ auf $1,2 \pm 0,4 \text{ mm Hg/ml} \cdot \text{min}^{-1}$ an. Für die Gesamtextremität bedeutet das also eine Zunahme des postkapillären Widerstandes auf das zwei- bis dreifache des Ausgangswertes.

Isoprenalin verminderte in den meisten Fällen den postkapillären Widerstand. Diese Wirkung war jedoch nicht sehr ausgeprägt und auch nicht in allen Versuchen nachweisbar.

Abb. 21

Beziehung zwischen
Stromstärke und Per-
fusionsdruck (P_A)
bzw. venösem Ausfluß-
druck (P_{VA}) unter
isovolumetrischen
Bedingungen.
Die Steigung der
Kurven gibt den
jeweiligen Widerstand
wider.



3.2.7.4 Muskelvenen

Aus der Kenntnis des Gesamtwiderstandes und des Hautwiderstandes, sowie aus dem Verhältnis der Durchblutung von Haut und Muskulatur, läßt sich die Änderung des Widerstandes der Muskelvenen abschätzen. Unter Adrenalin und Noradrenalin erhöhte sich der Widerstand trotz der vermehrten Durchblutung der Muskulatur geringfügig. Dieses Verhalten der Muskelvenen ließ sich auch aus dem intravasalen Volumen der Muskelvenen ableiten. Während in den Hautvenen eine Abnahme des intravasalen Volumens bis zu 90 % gemessen wurde, war diese Abnahme in den Muskelvenen weit geringer. Sie betrug bis zu 30 % des Ausgangsvolumens.

4.0 BESPRECHUNG =====

Die Venen bilden ein Netz kollabierbarer und dehnbarer Röhren. Deshalb kann eine direkte Beziehung zwischen Volumen, Strömung und Widerstand einer Röhre, wie sie durch das Hagen-Poiseuille'schen Gesetz gegeben ist, nicht auf das Venensystem angewandt werden. CONRAD (1969) hat an Modellversuchen mit durchströmten, kollabierbaren Röhren versucht, mathematische Beschreibungen für das Verhalten der Venen zu finden. Er hat dabei folgende Gleichung aufgestellt:

$$P_x = P_e + I^2 \left(\frac{1}{A_e^2} - \frac{1}{A_x^2} \right) + R_{x \rightarrow e} \cdot I ; \quad (1)$$

wobei: P_x = intravasaler Druck am Punkt x der Vene
 P_e = venöser Ausflußdruck
 I = Stromstärke
 A = Querschnitt der Venen
 R = Widerstand der Venen

Für den Druckabfall entlang einer Vene folgt:

$$P_x - P_e = I^2 \left(\frac{1}{A_e^2} - \frac{1}{A_x^2} \right) + R_{x \rightarrow e} \cdot I ; \quad (2)$$

Gleichung (1) gliedert den intravasalen Druck an jedem beliebigen Punkt x der Vene in drei additive Komponenten auf:

- 1) den venösen Ausflußdruck P_e
- 2) den durch die Strömung verursachten

$$\text{Druck: } I^2 \left(\frac{1}{A_e^2} - \frac{1}{A_x^2} \right)$$

- 3) den durch den Widerstand verursachten

$$\text{Druck: } R_{x \rightarrow e} \cdot I .$$

Nach den Modellversuchen von HOLT (1969) muß für die Beurteilung der Venen auch der interstitielle Druck $P_{\text{interst.}}$ berücksichtigt werden. Er ist für die Kapazität der Venen vor allem dann wichtig, wenn die dilatierenden Kräfte, d.h. der intravasale Druck, kleiner sind als der interstitielle

Druck. In diesem Fall kollabieren die Venen und eine weitere Drucksenkung stromaufwärts von der kollabierten Stelle ist nicht möglich. Nach HOLT (1969) wird die für die Mobilisation von Blut aus den Venen notwendige Druckdifferenz $P_x - P_e$ dadurch begrenzt, daß bei kollabierten Venen der interstitielle Druck an die Stelle von P_e tritt. Das vor der kollabierten Stelle befindliche Blut kann nicht mehr mobilisiert werden und bleibt liegen. In Gleichung (2) wird für diesen Fall sowohl die Druckdifferenz $P_x - P_e$, wie die Strömung I gleich Null

Ein Hinweis für die Bedeutung des interstitiellen Druckes ist, daß der in der Pfotenvene gemessene Druck bei konstanter Perfusion einen gewissen Mindestwert nie unterschritt, der zwischen 5 und 8 mm Hg lag. Wurde dann der venöse Ausflußdruck von 0 mm Hg an erhöht, so stieg der in der Pfotenvene gemessene Druck erst an, wenn der Ausflußdruck diesen Wert erreicht hatte (siehe Abb. 7). Die großen Venen waren also zunächst noch kollabiert. Erst bei voller Entfaltung der Venen stieg der Druck in der Pfotenvene in annähernd gleichem Maße wie der venöse Ausflußdruck an.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der interstitielle Druck nicht gemessen, da man annehmen kann, daß er unter den gewählten Versuchsbedingungen annähernd konstant blieb, beziehungsweise seine Änderungen durch die Zunahme des Gewebolumens für die Ergebnisse ohne Einfluß sind, da solche Änderungen kurzfristig und im Verhältnis zur Änderung anderer Meßgrößen gering waren.

Allerdings kann aus den vorliegenden Ergebnissen auf den mittleren interstitiellen Druck der Extremität geschlossen werden. Er dürfte ebenfalls zwischen 5 mm Hg und 8 mm Hg gelegen haben, da sich in diesem Druckbereich die Venen entfalteten und deshalb der intravasale Druck gleich oder größer als der interstitielle Druck sein mußte. Dieser war jedoch nicht an jeder Stelle der Extremität gleich. Auf der der Unterlage zugewandten Seite der Extremität dürfte er durch das Gewicht des Beines größer gewesen sein als auf der Oberseite.

4.1. Verhalten der pharmakologisch unbeeinflussten Venen

4.1.1. Statische Druck-Volumen-Beziehung

4.1.1.1 Erhöhung des venösen Ausflußdruckes

Bei venösen Ausflußdrücken von 0 bis 8 mm Hg nahm das intravasale Volumen bei einer Druckerhöhung nur sehr wenig zu. Ähnliche Ergebnisse fanden KIDD und LYONS (1958), KJELLMER (1964) und BAKER (1970) mit jeweils anderen Techniken. Für diese geringe Volumenzunahme sind drei Gründe anzuführen:

1. Wenn der venöse Ausflußdruck P_e geringer ist als der interstitielle Druck, sind die Venen an bestimmten Stellen kollabiert. Durch die konstante Perfusionsströmung wird der venöse Einflußdruck P_x jedoch so hoch gehalten, daß die Venen über weite Strecken entfaltet werden. Das intravasale Volumen war stromaufwärts der Kollapsstelle deshalb kaum beeinträchtigt. Wurden nämlich die gleichen Untersuchungen bei Strömungsstillstand durchgeführt, so nahm auch in den tieferen Druckbereichen das intravasale Volumen bei Druckerhöhungen zu. Bei Strömungsstillstand ist nämlich auch der durch Strömung und Venenwiderstand aufrecht erhaltene Druck gleich Null (siehe Gleichung 1). Die Venen kollabieren nicht nur in einem Abschnitt, sondern über ihre ganze Länge hinweg (HOLT 1969). Bei einer Erhöhung des venösen Ausflußdruckes entfaltet sich die Vene nicht nur an einer einzelnen Stelle, sondern über eine längere Strecke.
2. Für die langsame Zunahme des intravasalen Volumens bei Druckerhöhungen in niedrigen Druckbereichen muß auch in Betracht gezogen werden, daß sich die Venen zunächst in den oben gelegenen Bereichen der Extremität füllten, wo der interstitielle Druck niedrig war, und erst bei weiterer Druckzunahme in den der Unterlage zugewandten Bereichen mit höherem interstitiellem Druck (siehe oben).

3. Selbst wenn alle Venen entfaltet sind, mag die geringere Volumenzunahme im Bereich niedriger Drucke auf einen erhöhten Dehnungswiderstand der Venen zurückzuführen sein. Nach dem La Place'schen Gesetz setzen die Venen einer Dehnung bei kleinem Durchmesser einen größeren Widerstand entgegen als bei großem Durchmesser (siehe auch ALEXANDER 1963).

Erst wenn alle Venen entfaltet waren und einen bestimmten Radius überschritten hatten, war eine gleichmäßige Zunahme des intravasalen Volumens bei Erhöhung des venösen Ausflußdruckes zu erwarten. Dies war bei Drucken von 8 mm Hg bis 12 mm Hg der Fall. Das Volumen nahm dann annähernd linear mit dem venösen Ausflußdruck zu. Bei Drucken über 30 mm Hg flachte die statische Druck-Volumen-Kurve wieder ab. Dies ist wohl auf eine Abnahme der Dehnbarkeit der Venenwand bei stark erweiterten Querschnitten zurückzuführen.

Da bei niedrigen Venendruckten das intravasale Volumen nicht nur vom venösen Ausflußdruck abhängt, sondern auch maßgeblich vom interstitiellen Druck, sowie von der Stromstärke beeinflußt wird, sind im Bereich niedriger Venendrucke Beurteilungen der Dehnungscharakteristika und der kontraktiven Eigenschaften der Venen, sowie deren pharmakologische Beeinflussung nur sehr schwer möglich. In höheren Druckbereichen nimmt aber mit einer Erhöhung des Venendruckes direkt oder auf nervalem Weg auch der arterielle Widerstand zu (THRON 1968). Bei physiologischer oder druckkonstanter Durchblutung ist dies also mit einer verminderten Perfusion des untersuchten Gebietes verbunden. Plethysmographische Untersuchungen über den Venentonus, vor allem am Menschen, werden durch diese druck- und strömungspassiven Einflüsse stark beeinträchtigt. Deshalb wurden die vorliegenden Untersuchungen

über die pharmakologische Beeinflussung der Venen unter strömungskonstanten Bedingungen in Druckbereichen von 10 bis 35 mm Hg durchgeführt.

4.1.1.2 Erhöhung der Stromstärke

Vor allem bei niedrigen venösen Ausflußdrücken wird der intravasale Druck weitgehend von Stromstärke und Widerstand der Venen bestimmt (siehe Gleichung 1). Mehr noch als der intravasale Druck nimmt das intravasale Volumen im Bereich niedriger Stromstärken bei Erhöhung der Perfusion zu (siehe Abb. 10). Nach den Modellversuchen von HOLT (1941 und 1969) und CONRAD (1969) ist anzunehmen, daß der venöse Einflußdruck bei kollabierten Venen mit der Erhöhung der Stromstärke nur sehr geringfügig ansteigt, wenn diese Venen entfaltet werden. Nach diesen Untersuchungen entfaltet eine Erhöhung der Stromstärke die kollabierten Venen stromabwärts. Da das Volumen mit der Entfaltung am stärksten zunimmt, muß der Volumenzuwachs pro Strömungszunahme bei niedrigen Stromstärken am größten sein. Das war bei den vorliegenden Versuchen der Fall. Bei einem venösen Ausflußdruck von 10 mm Hg waren die Venen schon bei relativ schwacher Strömung entfaltet. Eine weitere Erhöhung der Stromstärke vergrößerte den bereits runden Querschnitt der Venen.

Dann verläuft die Zunahme des intravasalen Volumens annähernd parallel mit dem Anstieg des intravasalen Druckes (siehe Abb. 8).

4.1.2. Dynamische Druck-Volumen-Kurven

Die hier dargestellten dynamischen Druck-Volumen-Kurven entsprechen weitgehend denen, die von anderen Autoren bereits beschrieben wurden (siehe GAUER, THRON 1962, THRON 1971, ECHT, LANGE, THRON 1972, TSCHIRDEWAHN, BIENMÜLLER 1972).

Bei dynamischen Druck-Volumen-Beziehungen sollte das die Venen füllende Blut kontinuierlich arteriell zugeführt werden und nicht retrograd in die Venen zurückfließen. Andernfalls könnten strömungspassive Änderungen des Venenvolumens auf Grund des erhöhten arteriellen Widerstandes, der bei der Venendruckerhöhung auftritt (THRON 1968), oder Venenklappen bei retrograder Füllung der Venen die Messung verfälschen. Der venöse Ausflußdruck wurde deshalb nur so langsam erhöht oder gesenkt, daß das Blut in den Venen nicht stillstand. Unter diesen Bedingungen steht immer genügend Blut für die Dehnung der Venen zur Verfügung und die arterielle Perfusion ist ohne Einfluß auf das intravasale Volumen der Venen. Die Zunahme des Venenvolumens hing also nur von der Geschwindigkeit der Druckerhöhung und von der Viskosität der Venenwand und des Gewebes ab. Bei diesen dynamischen Druck-Volumen-Kurven wurde das intravasale Volumen nicht direkt, sondern durch Messung des zugeführten Blutes, bestimmt. Aus dem Vergleich zwischen den dynamischen und den statischen Druck-Volumen-Kurven sieht man, daß der Einfluß des transkapillären Flüssigkeitsaustausches für den Verlauf des aufsteigenden Schenkels der dynamischen Druck-Volumen-Kurve fast zu vernachlässigen ist. Allerdings hängt das Ausmaß der filtrierten Flüssigkeit von der Geschwindigkeit ab, mit der der venöse Ausflußdruck erhöht wurde.

Hysteresisschleifen, wie die in Abb. 9 dargestellte, wurden auch von BLÖMER (1955), ALEXANDER (1967), ATTINGER (1969) in vitro und von den oben zitierten Autoren in vivo beschrieben. Nach ALEXANDER (1963) ist der Abstand zwischen aufsteigendem und absteigendem Schenkel einer solchen Hysteresisschleife durch die viskösen Eigenschaften der Venen bedingt. Das heißt, der Querschnitt der Venen stellt sich nicht sofort nach einer Druckerhöhung oder Drucksenkung auf den zu diesem Druck gehörigen Volumenwert ein, sondern erst mit einer gewissen Verzögerung; er nimmt sogar dann noch zu, wenn der venöse Ausflußdruck bereits

gesenkt wird. Auch wenn man vom absteigenden Schenkel der dynamischen Druck-Volumen-Kurve die Filtration abzieht, besteht immer noch eine Differenz zur statischen Druck-Volumen-Kurve. Da diese gemessen wurde, nachdem die Füllung der Venen beendet war, kann die Differenz nicht allein durch die Viskosität bedingt sein. Beim aufsteigenden Schenkel der Kurve wurde die dehnende Kraft der Druckerhöhung gleichzeitig auf alle Venen übertragen. Bei der Drucksenkung nahm der Druck zunächst in den großen Venen und dann immer weiter stromaufwärts ab. Durch die damit verbundene Entdehnung der Venen erhöhte sich der Widerstand für das noch in der Peripherie befindliche Blut und verhinderte, daß sich eine Senkung des venösen Ausflußdruckes unverzüglich auf die peripheren Venen auswirkte. Dies wird auch durch Abb. 19 deutlich: Der in der Pfortenvene gemessene Druck fällt bei einer plötzlichen Senkung des venösen Ausflußdruckes erst allmählich auf einen konstanten Wert ab. Der venöse Ausflußdruck ist also für den absteigenden Schenkel einer Druck-Volumen-Beziehung ein ungeeigneter Parameter des Venendruckes. Die Angabe eines mittleren Venendruckes ist jedoch nicht sinnvoll, da dieser sich einerseits kontinuierlich ändert, es andererseits auch nicht möglich ist, ihn an einer bestimmten Stelle der Vene zu lokalisieren.

4.1.3. Zeitliche Anpassung der Venen

Auch bei jenen Untersuchungen, bei denen der venöse Ausflußdruck plötzlich von 50 mm Hg gesenkt und 60 Sekunden später das intravasale Volumen bestimmt wurde, ist der venöse Ausflußdruck nur bedingt ein Maß für den Druck in den Venen. Während bei der Bestimmung des intravasalen Volumens (siehe Abb. 19) die Perfusionspumpe abgeschaltet war, erfolgten hier die Drucksenkungen bei einer konstanten Durchblutung. Bei konstanter Durchblutung ist nach Gleichung (1) ein wesentlicher Teil des intravasalen Druckes durch Stromstärke und Widerstand bedingt.

Diese Komponente des Druckes wird durch Heben oder Senken des venösen Ausflußdruckes nur wenig verändert. Sie beeinflusste das intravasale Volumen vor allem bei niedrigen venösen Ausflußdrücken. Das Sollvolumen aus der statischen Druck-Volumen-Kurve hing in diesem Druckbereich also nur in geringem Ausmaß vom venösen Ausflußdruck ab. Das bei einer Drucksenkung auf 5 mm Hg zu entleerende Venenvolumen war also kaum größer als bei einer Drucksenkung auf 10 mm Hg. Dagegen vergrößerte sich die für die Mobilisation des Blutes verantwortliche Druckdifferenz $P_x - P_e$ unabhängig vom intravasalen Volumen, je weiter der venöse Ausflußdruck gesenkt wurde. Aus diesem Grund verringerten sich bei Drucksenkungen auf 10 mm Hg und darunter die Differenzen zwischen dem 60 Sekunden nach Drucksenkung gemessenen Volumen und dem Sollvolumen. Auch im Bereich hoher Drucke war diese Differenz klein. Dies mag sowohl auf eine geringere Dehnbarkeit der stark erweiterten Venen, als auch auf den geringen Strömungswiderstand der Venen bei sehr großen Querschnitten zurückzuführen sein. Der Druck in der Pfortenvene hatte sich bei derartigen Drucksenkungen nach 60 Sekunden dem venösen Ausflußdruck angeglichen.

Im Druckbereich zwischen 10 mm Hg und 30 mm Hg war dies nicht der Fall. Die Differenz zwischen dem 60 Sekunden nach Drucksenkung gemessenen Volumen und dem Sollvolumen war hier am größten und über den ganzen Druckbereich relativ konstant. Diese Differenz hängt von der Geschwindigkeit, mit der sich die plastischen, elastischen und kontraktilen Elemente der Venen auf den neuen Druck einstellen, aber auch von dem Widerstand, den die Venen dem ausströmenden Blut entgegensetzen, ab. Da beide Parameter diese Differenz beeinflussen, dürfte auch der so ermittelte Abstand zwischen den beiden Kurven in Abb. 13 nicht das geeignete Maß für die Viskosität der Venen sein, obwohl sich 60 Sekunden nach der Drucksenkung der Druck in der

V. metatarsalis superf. auf einen konstanten Wert eingestellt hatte. Die durchströmten Venen brauchten in jedem Fall länger als 60 Sekunden, um das in ihnen gespeicherte Blut bei Senkung des venösen Ausflußdruckes zu mobilisieren.

4.1.4. Beziehungen zwischen Widerstand und intravasalem Volumen der Venen

Vom Volumen der Venen kann nur dann auf den Venenwiderstand geschlossen werden, wenn alle Venen entfaltet sind. Dies ist aber erst bei intravasalen Drucken von mehr als 10 mm Hg der Fall. Sind die Venen nicht entlang ihrer gesamten Länge sondern nur teilweise entfaltet, so kann zwar das intravasale Volumen noch beträchtlich sein, der Widerstand der Venen aber schon sein Maximum erreicht haben. Damit ist der venöse Widerstand in niedrigen Druckbereichen und bei geringen Strömungen nicht von dem mittleren Querschnitt, sondern vom Ausmaß und der Lokalisation des Venenkollapses abhängig. Erst wenn alle Venen entfaltet sind, das war in den Versuchen bei Drucken von mehr als 10 mm Hg der Fall, ist das intravasale Volumen ein hinreichend genauer Parameter für den venösen Widerstand. Allerdings sind die Änderungen des venösen Widerstandes bei Drucken von mehr als 10 mm Hg nur noch gering (siehe Abb. 10), während die Volumenänderungen immer noch beträchtlich waren.

Damit wird die geometrische Form der Vene bei niedrigen intravasalen Drucken zum wesentlichen Faktor für den venösen Widerstand. Bei der liegenden Extremität dürfte die Kollabierbarkeit der Venen mit dafür verantwortlich sein, daß auch bei geringen venösen Ausflußdrucken und schwachen Perfusionsströmungen der mittlere Kapillardruck nicht allzu stark absinkt. Dadurch kann eine vermehrte Nettoabsorption und eine Austrocknung des Gewebes verhindert werden.

4.2. Einfluß der Katecholamine auf das Verhalten der Venen

4.2.1. Indirekter Einfluß der Pharmaka

Sowohl Venenvolumen wie Venenwiderstand sind stark von der Durchblutung des untersuchten Gefäßgebietes abhängig. Deshalb darf bei der Beurteilung von venenaktiven Pharmaka deren Einfluß auf die Durchblutung des betroffenen Gebietes nicht vernachlässigt werden. Bei Untersuchungen am Menschen, die unter anderem von CAPPS (1936), COLES u. PATTERSON (1957) KIDD u. LYONS (1958), SCHEPPOKAT, THRON u. GAUER (1958), WOOD u. ECKSTEIN (1958), GLOVER, GREENFIELD, KIDD u. WHELAN (1958), SHARPEY-SCHAFFER (1963), BARBEY u. CAESAR (1965), NEHRING (1966), ZSOTER (1968), EHRINGER (1968), RIEKERT u. PAUSCHINGER (1968), ECHT, LANGE, KAPTEINA u. GAUER (1972), ECHT, LANGE u. THRON (1972), HOLLENBERG u. BOREUS (1972) durchgeführt wurden, wird vor allem die Stauungsplethysmographie angewandt. Daß bei dieser Methode zwischen passiven Änderungen der Venenweite und aktiven Wirkungen auf den Venentonus nur schwer unterschieden werden kann, haben wir (NEDOPIL, FELIX u. REMIEN 1974) sowie GRAF u. ROSELL (1964) und ECHT, LANGE u. THRON (1972) hingewiesen. Zudem kommt, daß bei solchen Messungen das Ausgangsvolumen unbekannt ist, und sich auch strömungspassiv zwischen zwei Messungen, vor allem im Bereich niedriger venöser Ausflußdrucke ändern kann. Bei stauungsplethysmographischen Untersuchungen ist es außerdem schwer, den transkapillären Flüssigkeitsaustausch zu berücksichtigen, der sich nach FRONEK (1971) bei einer Erhöhung des Venendruckes unterzögert den neuen Bedingungen anpaßt. Einigermaßen zuverlässige Messungen des Venentonus an der Gesamtextremität des Menschen sind demnach nur mit der Methode von ECHT, LANGE u. THRON (1972) möglich, allerdings nur unter der Voraussetzung, daß das Ausgangsvolumen konstant bleibt.

Auch tierexperimentelle Untersuchungen wurden weitgehend plethysmographisch gemacht (MELLANDER 1960, BAKER u. O'BRIEN 1964, KJELLMER 1964, LUNDGREN, LUNDVALL und

MELLANDER 1964, THRON 1967, ÖBERG 1967, BAKER 1970, LANGE, ECHT, KIRSCH u. THRON 1971). Nur bei LUNDGREN u.a. (1964), THRON (1967), ÖBERG (1967), HOLLENBERG u. BOREUS (1972) wurde dabei das strömungspassive Verhalten der Venen berücksichtigt.

Bei physiologischer Durchblutung hängt der mittlere Kapillardruck und damit auch der venöse Einflußdruck vom Verhältnis von präkapillärem zu postkapillärem Widerstand, vom arteriellen und dem venösen Druck ab. Dagegen ist bei strömungskonstanter Durchblutung der venöse Einflußdruck nur vom venösen Widerstand und vom venösen Ausflußdruck abhängig (siehe Gleichung (1): $i = \text{konstant}$). Bei konstantem venösen Ausflußdruck und konstantem Venenwiderstand sind deshalb auch die transmuralen Drucke entlang des Venennetzes konstant. Unter diesen Umständen zeigen Änderungen des intravasalen Volumens der Venen Änderungen des Muskeltonus der Venenwand an. Dennoch kann auch bei strömungskonstanter Durchblutung unter dem Einfluß von vasoaktiven Pharmaka eine strömungspassive Wirkung auf das intravasale Volumen auftreten. Das ist dann der Fall, wenn sich die Verteilung des arteriellen Blutes innerhalb der Extremität ändert. Über solche Umverteilungen berichten KIRSCH, KELLER und THRON (1967) bei Reizung des Sympathikus. Auch in den vorliegenden Versuchen bewirkten die Katecholamine eine Umverteilung des Blutstromes zugunsten der Muskeldurchblutung. Unter der Voraussetzung, daß alle Venen gleich dehnbar sind, würde sich eine solche Umverteilung des Blutstromes nicht auf das Venenvolumen der Gesamtextremität auswirken. Werden bei einer solchen Umverteilung aber sehr dehnbare Venen von der Durchblutung ausgenommen, und kann das Blut nicht in einem anderen, weniger dehnbaren, Gebiet gespeichert werden, so kann auch ohne eine aktive Erhöhung des Venentonus eine Verminderung des intravasalen Volumens erfolgen. Solche strömungspassiven Änderungen haben aber mit zunehmender Stromstärke und bei höheren venösen Ausflußdrücken nur einen sehr unwesentlichen Einfluß auf das gesamte intravasale Volumen.

4.2.2. Direkte Wirkung der Katecholamine

Die meisten Untersuchungen über den Einfluß der Katecholamine wurden bei druckkonstanter Durchblutung durchgeführt (MELLANDER 1960, KOBINGER 1965, OWEN u. STUERMER 1972 u.a.). ALEXANDER (1954) schaltete dagegen strömungspassiv Einflüsse durch retrograde Füllung der Venen aus. DIANA und SHADUR (1973) untersuchten die Venen bei einer konstanten Durchblutung. KADOWITZ, SWEET u. BRODY (1971) maßen die Druckdifferenz entlang eines venösen Gefäßsegments entweder bei konstantem Fluß oder bei Messung der Stromstärke. Druck-Volumen-Beziehungen unter dem Einfluß der Katecholamine bei strömungskonstanter Durchblutung wurden bisher noch nicht veröffentlicht. Die Wirkung von Pharmaka auf den Venentonus mit Hilfe von Druck-Volumen-Beziehungen ist nach den vorliegenden Untersuchungen nur in jenem Druckbereich quantifizierbar, in dem alle Venen entfaltet sind. Das bedeutet, daß der intravasale Druck größer als der interstitielle Druck sein muß und daß jene Komponente des Druckes, die aus Strömung und Venenwiderstand resultiert, nur von untergeordneter Bedeutung sein darf.

4.2.2.1 Druck-Volumen-Beziehung

Die hier aufgestellten Druck-Volumen-Kurven waren unter Adrenalin und Noradrenalin zu niedrigeren Volumina bei gleichen Drucken verschoben und verliefen zudem in den meisten Fällen flacher als die Kontrollkurven. Wenn man allerdings die Wirkung der alpha-Sympathomimetika auf das absolute Volumen bezieht, so nahm sie mit steigendem venösen Ausflußdruck geringfügig ab. Im Gegensatz zu der verbesserten Haltefunktion der Venen bewirkten Adrenalin und Noradrenalin keine Änderung der Geschwindigkeit, mit der sich die Venen den neuen Druck-Volumen-Verhältnissen anpaßten. Andere Untersuchungen (REMIEN 1974) haben gezeigt, daß diese Substanzen die Nachdehnung (stress-relaxation) und die Viskosität der Venen nicht beeinflussten.

Es ist allerdings wenig wahrscheinlich, daß die durch Adrenalin und Noradrenalin verbesserten Haltefunktionen der Venen für den Menschen von Bedeutung sind, denn in jenen Konzentrationen, in denen sie zu nennenswerten Abnahmen des intravasalen Volumens führten, verengten sie die arteriellen Widerstandsgefäße so stark, daß sich bei physiologischer Durchblutung erhebliche Durchblutungsstörungen einstellen würden. Diese Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Widerstandsgefäße und Venen entsprach den Erwartungen und war durch die Anwendung des alpha-Sympatholytikums Azapetin aufzuheben.

Isoprenalin wirkte dagegen uneinheitlich auf die Venen. Obwohl die arterielle Widerstandsstrecke durch Isoprenalin regelmäßig dillatiert wurde, war in vielen Fällen die Kapazität der Venen nicht beeinflusst. Bei einigen Tieren war das intravasale Volumen unter dem Einfluß von Isoprenalin sogar vermindert, meistens aber verlief die Druck-Volumen-Kurve unter Isoprenalin geringfügig über der Kontrollkurve. Auch bei Durchsicht der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse: SUTTER (1965) fand eine kontrahierende Wirkung des Isoprenalins. GUIMARES und OSWALD (1969), SOMLYO und SOMLYO (1970) und SUTTER (1965) beobachteten an isolierten Venen keinen Einfluß des Isoprenalins. In vivo fand ZSOTER (1968) an Menschen und Hunden keine Änderung der Dehnbarkeit von Haut- und Jugularvenen. Venendilatationen unter Isoprenalineinwirkung wurden von ALEXANDER (1967), HUGHES und VANE (1967), ZSOTER und TOM (1967) beobachtet. KAISER, ROSS und BRAUNWALD (1964) berichteten dagegen von einer Konstriktion der Venen nach Isoprenalin. Nach DIANA (1970) verändert Isoprenalin den postkapillären Widerstand nicht, wenn strömungspassive Einflüsse auf die Venen ausgeschaltet werden. Diese unterschiedlichen Wirkungen des Isoprenalins auf die Venen lassen sich möglicherweise durch einen unterschiedlichen Venentonus vor Applikation der Substanz erklären. ABBODD, ECKSTEIN

und ZIMMERMANN (1965) in vivo und GUIMARES und OSWALD (1969) in vitro zeigten, daß Isoprenalin die Venen dann stark dilatierte, wenn sie vorher mit Noradrenalin kontrahiert waren.

Auch das beta-Sympatholytikum Propranolol dilatierte in höheren Dosen die Widerstandsgefäße und in einigen Versuchen auch die Venen. Die dilatierende Wirkung des Propranolols auf die Widerstandsgefäße führte SHANKS (1967) auf die lokalanästhetische Wirkung der Substanz zurück.

4.2.2.2 Zeitabhängiges Verhalten der Venen

In den Untersuchungen über das zeitabhängige Verhalten der Venen konnte kein Einfluß der Katecholamine auf die Kontraktionsgeschwindigkeit der Venenmuskulatur festgestellt werden. Die geringere Steigung der Geraden in Abb. 19, die den Volumenzuwachs in der Überlaufkammer in Abhängigkeit von der Zeit unter dem Einfluß von Adrenalin wiedergibt, ist wohl am ehesten auf den erhöhten Widerstand der Venen gegen das ausströmende Blut zurückzuführen. Die gleiche Ursache muß auch für die unter Adrenalin und Noradrenalin vergrößerte Differenz zwischen den Volumina, die 60 Sekunden nach Drucksenkung gemessen wurden, und den Sollvolumina aus der statischen Druck-Volumen-Kurve angenommen werden (siehe Abb. 20). Bei konstanter Perfusionsströmung kann es dennoch unter dem Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin zu einer beschleunigten Mobilisation von Blut kommen, da die für eine solche Mobilisation ausschlaggebende Kraft, die Druckdifferenz $P_x - P_e$, erhöht ist. Die geringere Differenz zwischen dem 60 Sekunden nach der Drucksenkung gemessenen Volumen und dem Sollvolumen unter dem Einfluß von Isoprenalin wäre demnach mit einem verminderten Widerstand der Venen gegenüber dem ausströmenden Blut zu erklären. Ein solch vermindelter Venenwiderstand zeigt sich auch durch die Nettoabsorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe, wie sie bei einer Isoprenalininfusion auftritt.

4.3. Konsequenzen der Ergebnisse für die therapeutische Anwendung venentonisierender Pharmaka

Während der Infusion von venentonisierenden Substanzen wie Adrenalin und Noradrenalin trat eine Filtration von Flüssigkeit aus den Kapillaren in das Interstitium auf. Dies ist verständlich, da mit einer Venentonisierung, d.h. mit einer Verengung des Venenquerschnittes gleichzeitig eine Erhöhung des venösen Widerstandes einhergeht. Nach dem Ohm'schen Gesetz:

$$R_{\text{ven}} = \frac{P_x - P_e}{I} ;$$

ändert sich bei konstanter Durchblutung ($I = \text{Konstant}$) und konstantem venösen Ausflußdruck ($P_e = \text{konstant}$) bei einer Zunahme des venösen Widerstandes R_{ven} nur der Druck P_x , also der intravasale Druck vor und in dem tonisierten Gefäß. Nach der Gleichung für den isovolumetrischen Zustand:

$$P_x = P_{\text{interst.}} + P_T ;$$

kann der isovolumetrische Zustand nur dann aufrecht erhalten werden, wenn sich der von der Wandspannung aufrecht erhaltene Gegendruck im gleichen Maß ändert wie der intravasale Druck. Bei gesunden Venen steigt unter Adrenalininfusion dieser Druck eher durch die Zunahme der Wandspannung T stärker an, so daß sich ein neuer isovolumetrischer Zustand bei geringerem intravasalem Volumen einstellt.

Die Venentonisierung wirkt sich also voll auf den Kapillardruck aus. Vom Ausmaß der Erhöhung des Kapillardruckes ist die kapilläre Filtration abhängig. Die gleichen Folgen wären bei der therapeutischen Anwendung venentonisierender Substanzen, die weder die Durchblutung noch die Kapillarpermeabilität für Eiweiß oder den kolloidosmotischen Druck ändern, zu erwarten.

Nach dem La Place'schen Gesetz:

$$P_T = \frac{T \cdot a}{r} ;$$

hängt der von der Wandspannung aufrecht erhaltene Druck vom Radius r und der Wandstärke a der Venen ab. Ist unter pathologischen Bedingungen, wie z.B. bei Varikosis, das Verhältnis

von Wanddicke zu Radius stark zugunsten des Radius verschoben, so kann bei einer Erhöhung des intravasalen Druckes der Gegendruck P_T in diesem Gebiet nicht im gleichen Maße ansteigen. Bei der Therapie solcher Erkrankungen mit venentonisierenden Pharmaka, welche die Durchblutung nicht oder nur sehr geringfügig beeinflussen, würden dann zwar die gesunden Venen tonisiert, der venöse Widerstand und mit ihm der periphere intravasale Venendruck stiegen an, in der Varize selber kann dagegen dieser Anstieg nicht durch einen entsprechenden Gegendruck kompensiert werden, zumindest wird es hier kaum zu einer Verengung des Querschnittes kommen. Die therapeutische Anwendung venentonisierender Pharmaka bei Varikosis sollte aus diesem Gesichtspunkt genauer überdacht werden.

Aus der Vielzahl der Indikationen, für die venentonisierende Pharmaka angeboten werden, erscheinen nur wenige wirklich gerechtfertigt zu sein. Eine Tonisierung der Venen führt neben der Erhöhung des intravasalen Druckes und des Widerstandes durch Verringerung des Querschnittes A zu einer Mobilisation von Blut aus der Peripherie und, da sie die Druckdifferenz $P_x - P_e$ erhöht, zu einer höheren Durchfließgeschwindigkeit des Blutes durch die Venen. Aus diesen Gründen erscheint die Gabe von venentonisierenden Pharmaka für die Behandlung orthostatischer Regulationsstörungen und zur Prophylaxe thrombotischer Prozesse gerechtfertigt.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

=====

An Katzen in Chloralosenarkose wurde das Verhalten der Extremitätenvenen unter konstanter arterieller Perfusion oder unter kontrollierter Variation der Strömung untersucht. Bei konstanter Stromstärke wurden statische Druck-Volumen-Beziehungen bei stufenweiser Erhöhung des hydrostatischen Druckes am Venenende und dynamische Druck-Volumen-Kurven bei kontinuierlicher Druckerhöhung und -senkung aufgestellt. Außerdem wurde der Widerstand der Venen und die zeitabhängige Anpassung der Venen an veränderten Drucken bei Dehnung und Entdehnung gemessen. Bei konstantem venösen Ausflußdruck wurde das Volumen und der Widerstand der Venen bei stufenweiser Erhöhung der Stromstärke gemessen.

Mit dieser Methodik wurde die Wirkung der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin untersucht.

Diese Substanzen wirkten auch bei strömungskonstanter Durchblutung sowohl passiv durch Umverteilung des Blutes zugunsten der Muskeldurchblutung, als auch aktiv durch Änderung des Venentonus. Die alpha-Sympathomimetika erhöhten den Venentonus und den Widerstand der Venen in Abhängigkeit von der Dosis, wobei die Wirkung auf den Widerstand quantitativ wesentlich größer war als jene auf das Venenvolumen. Diese Wirkungen ließen sich durch den alpha-Blocker Azapetin aufheben. Isoprenalin hatte eine uneinheitliche Wirkung: in den meisten Fällen verminderte es den Venentonus geringfügig, der Venenwiderstand wurde verringert.

Die Katecholamine hatten keinen eindeutig nachweisbaren Einfluß auf das zeitliche Anpassungsverhalten der Venen.

Der Einfluß auf den mittleren Kapillardruck und den transkapillären Flüssigkeitsaustausch ist methodisch bedingt, bei der hier angewandten Methode aber ein guter Hinweis für Widerstandsänderungen der Venen.

LITERATUR

=====

- 1) Abboud, F.M., J.W. Eckstein, B.G. Zimmermann
Venous and arterial responses to stimulation
of beta adrenergic receptors
Amer. J. Physiol. 209, 383-389. (1965)
- 2) Alexander, R.S.
The influence of constrictor drugs on the distensibility of the splanchnic venous system analysed on the basis of an aortic model.
Circulation Res. 2, 140-147. (1954)
- 3) Alexander, R.S.
The peripheral venous system
In: Handbook of Physiology, circulation, sec. 2
vol. II, ed. by F. Hamilton and P.H. Dow
Amer. Physiol. Soc., Washington D.C., 1075-1098. (1963)
- 4) Attinger, E.O.
Wall properties of veins
IEEE Transact.Bio-Med.Engin. BME 16, 253-261. (1969)
- 5) Baker, C.H.
Bloodflow and volume distribution with elevated venous pressure
Amer. J. Physiol. 218, 674-680. (1970)
- 6) Baker, C.H., L.J. O'Brien
Vascular volume changes in the dog forelimb
Amer. J. Physiol. 206, 1291-1298. (1964)
- 7) Barbey, K., K. Caesar
Zur Frage der Behandlung orthostatischer
Frühregulationsstörungen
Med. Welt 17, 1888-1893. (1966)
- 8) Bartelstone, H.J.
Role of the veins in venous return
Circulation Res. 8, 1059-1076. (1960)
- 9) Blöhm, H.
Dehnungsversuche an überlebenden großen Venen
Z. Biol. 107, 468-480. (1955)
- 10) Brecher, G.A.
History of venous research
IEEE Transact.Bio-Med.Engin. BME 16, 236-247. (1969)
- 11) Capps, R.B.
A method for measuring tone and reflex constriction of the capillaries, venules and veins of the human hand with the results in normal and diseased states
J. clin. Invest. 15, 229-239. (1936)

- 12) Coles, D.R., G.C. Patterson
The capacity and distensibility of the blood
vessels of the human hand
J. Physiol. 135, 163-170. (1957)
- 13) Conrad, W.A.
Pressure - flow relationships in collapsible tubes
IEEE Transact. Bio-Med. Engin. BME 16, 284-295. (1969)
- 14) Diana, J.N.
Capillary pressure and filtration coefficient
during isoproterenol infusion
Amer. J. Physiol. 219, 1574-1584. (1970)
- 15) Diana, J.N., G.A. Shadur
Effect of arterial and venous pressure on capillary
pressure and vascular volume
Amer. J. Physiol. 225, 673-680. (1973)
- 16) Echt M., L. Lange, F. Kapteina, O.H. Gauer
Der verschlußplethysmographisch bestimmte Venen-
tonus beim Menschen und seine Beziehung zu zen-
tralem und peripherem Venendruck
Pflügers Arch. 335, Suppl. R 19 (1972)
- 17) Echt M., L. Lange, H.L. Thron
Über den Einfluß der Dehnungsgeschwindigkeit auf
die Bestimmung des Tonuszustandes der kapazitiven
Gefäße am Menschen
Z. Kreisl. Forsch. 61, 842-852. (1972)
- 18) Ehringer, H.
Zum venentonisierenden Prinzip des Roßkastanien-
extraktes
Med. Welt (N.F.) 19, 1781-1785. (1968)
- 19) Felix, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 244, 254-269. (1962)
- 20) Felix, W.
Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit
Venopharmaka
Dtsch. med. J. 21, 458-466. (1970)
- 21) Felix, W., J. Remien, K. Hällfritsch
Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch
Pflügers Arch. 329, 352-359. (1971)
- 22) Fronek, A.
Isoconductometric estimation of effective capillary
pressure in isolated hindlimb
Amer. J. Physiol. 202, 1005-1008. (1971)

- 23) Gauer, O.H., H.L. Thron
Properties of veins in vivo: integrated effects
of their smooth muscle
Physiol. Rev. 42, 283-306. (1962)
- 24) Glover, W.E., A.D.M. Greenfield, B.S.L. Kidd, R.F. Whelan
The reactions of the capacity blood vessels of the
human hand and forearm to vaso-active substances
infused intra-arterially
J. Physiol. 140, 113-121. (1958)
- 25) Graf, K., S. Rosell
Der Effekt plethysmographischer Füllungsdrucke bis
20 cm H₂O auf die lokale Extremitätendurchblutung
Acta physiol. scan. 62, 323-335. (1964)
- 26) Green, H.H., C.E. Rapela, M.C. Conrad
Resistance (conductance) and capacitance phenomena
in terminal vascular beds
In: Handbook of Physiology, circulation, sec. 2,
vol. II, Amer. Physiol. Soc., Washington D.C.
935-960. (1963)
- 27) Guimares, S., W. Osswald
Adrenergic receptors in the veins of the dog
Europ. J. Pharmacol. 5, 133-140. (1969)
- 28) Guyton, A.C., G.G. Armstrong, P.L. Chipley
Pressure-volume curves of the arterial and venous
systems in live dogs
Amer. J. Physiol. 184, 253-258. (1956)
- 29) Hollenberg, N.K., L.O. Boreus
The influence of rate of filling on apparent
venous distensibility in man
Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 310-316. (1972)
- 30) Holt, J.P.
The collapse factor in the measurement of venous
pressure: the flow of fluid through collapsible
tubes
Amer. J. Physiol. 134, 292-299. (1941)
- 31) Holt, J.P.
Flow through collapsible tubes and through in
situ veins
IEEE Transact. Bio-Med. Engin. BME 16, 274-283. (1969)
- 32) Hughes, J., J.R. Vane
An analysis of the responses of the isolated portal
vein of the rabbit to electrical stimulation and
to drugs
Brit. J. Pharmacol. 30, 46-66. (1967)
- 33) Johnson, P.C.
Effect of venous pressure on mean capillary pressure
and vascular resistance in the intestine
Circulation Res. 16, 294-300. (1965)

- 34) Kadowitz, P.J., C.S. Sweet, M.J. Braun
Potentiation of adrenergic venomotor responses by
angiotensin, prostaglandin F₂ and cocaine
J. Pharm. Exptl. Ther. 176, 167-173. (1971)
- 35) Kaiser, G.A., J. Ross, E. Braunwald
Alpha- and beta-adrenergic receptor mechanisms in
the systemic venous bed
J. Pharm. Exptl. Ther. 144, 156-162. (1964)
- 36) Kidd, B.S.L., S.M. Lyons
The distensibility of the blood vessels of the
human calf determined by graded venous congestion
J. Physiol. 140, 122-128. (1958)
- 37) Kirsch, K., K. Keller, H.L. Thron
Haut- und Muskelvenendruck in der autoperfundierten
Katzenextremität bei Änderung des Gefäßtonus
Pflügers Arch. 194, R 6, Nr. 9. (1967)
- 38) Kjellmer, I.
The effect of exercise on the vascular bed of
skeletal muscle
Acta physiol. scand. 62, 18-30. (1964a)
- 39) Kjellmer, I.
An indirect method for estimating tissue pressure
with special reference to tissue pressure in
muscle during exercise
Acta physiol. scand. 62, 31-40. (1964b)
- 40) Kobinger, W.
Über die unterschiedliche Beeinflussung von Wider-
stands- und Kapazitätsgefäßen durch verschiedene
Sympathomimetika
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 252, 103-121. (1965)
- 41) Lange, L., M. Echt, K. Kirsch, O.H. Gauer
Studies in stress-relaxation and distensibility
characteristics of small skinveins in vivo by a
combined photo-electric photography and plethys-
mography technique
Pflügers Arch. 337, 311-322. (1971)
- 42) Lange, L., M. Echt, E. Kirsch, H.L. Thron
Studies on the distensibility characteristics of
capacitance and resistance vessels of the isolated
rabbit ear
Pflügers Arch. 330, 111-123. (1971)
- 43) Lundgren, O., J. Lundvall, St. Mellander
Range of sympathetic discharge and reflex vascular
adjustments in skeletal muscle during hemorrhagic
hypotension
Acta physiol. scand. 62, 380-390. (1964)

- 44) Mellander, S.
Comparative studies on the adrenergic neurohormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat
Acta physiol. scand. 50, suppl. 176, 1-86. (1960)
- 45) Nedopil, N., W. Felix, J. Remien
Statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehungen an Extremitätenvenen der Katze in vivo
Pflügers Arch. 349, 221-233. (1974)
- 46) Nehring, U.
Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanien-extrakt auf den Venentonus nach oraler Applikation
Med. Welt 17, 1662-1665. (1966)
- 47) Öberg, B.
The relationship between active constriction and passive recoils of the veins at various distending pressures
Acta physiol. scand. 71, 233-247. (1967)
- 48) Owen, D.A.A., E. Stuermer
Effect of dihydroergotamine (DHE) on the capacitance, resistance and precapillary sphincter vessels of denervated cat skeletal muscle
Brit. J. Pharm. 42, 655P-656P. (1971)
- 49) Pappenheimer, J.R., A. Soto-Rivera
Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs
Amer. J. Physiol. 152, 471-491. (1948)
- 50) Remien, J.
Aktive und passive Einflüsse vasoaktiver Pharmaka auf Venen und den transkapillären Flüssigkeits-austausch
Habilitationsschrift, Pharmakol. Institut, Univ. München, 1974
- 51) Riekert, H., R. Pauschinger
Fortlaufende Druck-Volumenschreibung des kapazitiven Gefäßgebietes am Menschen
Pflügers Arch. 300, R 63-64 (Nr. 80) (1968)
- 52) Scheppokat, K.D., H.L. Thron, O.H. Gauer
Quantitative Untersuchungen über Elastizität und Kontraktilität peripherer menschlicher Blutgefäße in vivo
Pflügers Archiv 266, 130-149. (1958)
- 53) Shanks, R.G.
The peripheral vascular effects of propranolol and related compounds
Brit. J. Phar. 29, 204-217. (1967)

- 54) Sharpey-Schafer, E.P.
Venous tone: effects of reflex changes, humoral agents and exercise
Brit. med. Bull. 19, 145-148. (1963)
- 55) Somlyo, A.V., A.P. Somlyo
Venomotor effects of angiotensin and isoproterenol
Clin. Res. 12, 193. (1964)
- 56) Sutter, M.C.
The pharmacology of isolated veins
Brit. J. Pharm. 24, 742-751. (1965)
- 57) Thron, H.L.
Das Verhalten peripherer Blutgefäße in vivo bei passiven und aktiven Weitenänderungen. Vergleichende Untersuchungen an kapazitiven und Widerstandsgefäßen
Arch. Kreisf. Forsch. 52, 1-63. (1967)
- 58) Thron, H.L.
The interrelation between active and passive diameter changes in resistance and capacitance vessels
In: Circulation in skeletal muscle, Pergamon, Oxford New York, 295-312. (1968)
- 59) Tschirdewahn, B., H. Bienmüller
Veränderungen der Druck-Volumen-Beziehungen im Bereich der unteren Extremitäten unter Katecholamineeinfluß
Z. Kreisf. Forsch. 61, 653-662. (1972)
- 60) Wood, J.E., J.W. Eckstein
A tandem forearm plethysmograph for study of acute responses of the peripheral veins in man: the effect of environmental and local temperature change, and the effect of pooling blood in the extremities
J. clin. Invest. 137, 41-50. (1958)
- 61) Zsoter, T.
The effect of aminophylline and isoproterenol on venous distensibility
Can. J. Physiol. Pharm. 46, 225-228. (1968)
- 62) Zsoter, T., H. Tom
Adrenoreceptive sites in the veins
Brit. J. Pharm. 31, 407-419 (1967)

Lebenslauf:

Am 20. September 1947 wurde ich, Norbert Nedopil, als zweites und jüngstes Kind des Chemikers Dr. Erich Nedopil und seiner Ehefrau Ursula, geb. Zeidler, in Eutin, Schleswig-Holstein, geboren. 1952 übersiedelten wir nach Meitingen/Bayern, wo ich von 1953 bis 1958 die Volksschule besuchte. 1958 trat ich in das neusprachliche Peutinger Gymnasium, Augsburg, über und bestand dort 1968 das Abitur. Das Jahr 1965 hatte ich dank eines Stipendiums in den USA verbracht.

Von 1968 bis 1974 war ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München immatrikuliert. Das Vorphysikum bestand ich 1969, das Physikum 1971 und das Staatsexamen 1974.

In den Jahren 1971 und 1972 führte ich die experimentellen Arbeiten für meine Dissertation am Pharmakologischen Institut der Universität München durch, deren Ergebnisse auszugsweise veröffentlicht wurden.

